

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

**Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал**

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

---

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

**№ 4 (30)**  
**Октябрь-декабрь 2011**

*Учредитель* — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

*Главный редактор* Лызиков Анатолий Николаевич

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

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

*Адрес редакции:*

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

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

ответственный секретарь — 74-21-78

E-mail: plotkoN24@rambler.ru

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

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

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Ответственный секретарь: *И. А. Чешик*

Секретариат: *С. А. Дробышевская*

Редактор: *Т. А. Соколова, С. Н. Козлович*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

Подписано в печать 27.02.2012. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,14. Тираж 200 экз. Заказ 62.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

## СОДЕРЖАНИЕ

## СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

<b>Г. В. Дивович, А. В. Макарович, В. М. Тименков</b> Транспозиции мышц при поражениях плечевого сплетения .....	7
<b>Е. Л. Козлова, Н. Н. Климкович</b> Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период .....	13
<b>А. Н. Михайлов, А. М. Юрковский, И. А. Гончар, А. Е. Филюстин</b> Особенности васкуляризации позвонков: анатомический базис для лучевого диагноста (обзор литературы) .....	20
<b>А. Г. Скуратов, А. Н. Лызилов, Е. В. Воропаев, С. Л. Ачинович, Б. Б. Осипов</b> Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени (обзор литературы) .....	27
<b>Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев, Е. В. Серикова</b> Перспективы использования генодиагностики в медицине (обзор литературы) .....	33
<b>Н. П. Шилова</b> Применение психотерапии в комплексном лечении тяжелой формы герпетической инфекции (обзор литературы) .....	39
<b>И. А. Новикова</b> Железо и иммунный ответ (лекция) .....	42

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>Д. И. Гавриленко, Л. В. Романьков, Д. П. Иванов</b> Инфекции у умерших с циррозом печени вне стационара .....	48
<b>М. В. Злотникова, И. А. Новикова</b> Предиктивная значимость параметров свободнорадикального окисления и показателей иммунограммы в оценке эффективности иммунокорректирующей терапии у пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией .....	52
<b>Е. А. Кузьмич, В. А. Змачинский</b> Результаты применения гемопоэтических факторов роста после высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток .....	62
<b>Е. Е. Линкевич</b> Морфологическая характеристика атеросклероза брюшного сегмента аорты среди молодого населения Гомельской области .....	66
<b>А. А. Лызилов, С. Л. Ачинович, А. А. Печенкин</b> Морфофункциональные аспекты применения глубоких вен для реконструкции аорто-подвздошного сегмента в эксперименте .....	70
<b>А. А. Лызилов</b> Инфекционные осложнения при имплантации сосудистых протезов .....	75
<b>Н. В. Москалева, С. В. Жаворонок, О. Л. Тумаиш, А. Ю. Барышников, В. В. Кармазин</b> Клинико-диагностическая значимость исследования SFAS/APO-1(CD-95)-антигена при ВИЧ-инфекции .....	79
<b>Н. В. Николаева</b> Оценка биоэлектрических свойств крови, клинико-лабораторных и функциональных показателей для диагностики ИБС с использованием нейросетевого моделирования .....	83
<b>С. А. Ходулева, А. А. Хотеева</b> Факторы риска развития ингибиторной формы гемофилии .....	92

**В. Н. Ядченко**

Органосохраняющая микрохирургия в лечении пациентов, страдающих слюнноточивой болезнью.....95

**С. М. Яковец, Е. С. Махлина, М. Г. Русаленко**

Гомеостаз половых гормонов у женщин с сахарным диабетом 1 типа .....98

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

**С. Н. Литвинович, И. Р. Ёриш, А. В. Раков**

Формирование соединительной ткани при постинфарктной сердечной недостаточности в неповрежденной части миокарда у экспериментальных животных .....101

**А. В. Самохина, П. Г. Пивченко**

Соматотипические особенности морфометрических характеристик экстраорганных желчных протоков у взрослого человека .....110

**Е. К. Шестерина, С. Б. Мельнов**

Особенности пальцевой и ладонной дерматоглифики мужчин с онкологической патологией щитовидной железы .....116

**Л. Л. Шилович**

Адаптационные возможности организма спортсмена в зависимости от типа регуляции сердечной деятельности.....119

### **ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА**

**Я. И. Будник, Т. М. Шаршакова**

Удовлетворенность населения медицинским обслуживанием в амбулаторно-поликлинических условиях (по материалам социологического опроса) .....124

**Н. Г. Власова**

О структуре дозы облучения населения трех наиболее загрязненных в результате аварии на ЧАЭС областей Беларуси от основных источников радиационного воздействия.....128

**А. Н. Лызиков, А. Л. Калинин, А. А. Козловский, Е. М. Бутенкова**

Оптимизация обучения на медико-диагностическом факультете в контексте Кодекса Республики Беларусь об образовании .....132

**Л. П. Мамчиц, Н. В. Карташева**

Современные проблемы никотиновой зависимости у молодежи и пути их решения.....137

**Г. Н. Романов, И. Г. Савастеева**

Оценка частоты встречаемости факторов риска и их влияние на относительный риск развития остеопоротических переломов шейки бедренной кости .....142

**Л. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова**

Питание школьников: гигиеническая оценка и пути рационализации .....147

### **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

**Б. О. Кабешев, Д. Н. Бонцевич, А. Ю. Васильков**

Исследование токсического воздействия шовного материала, модифицированного наночастицами серебра.....151

## C O N T E N T S

## ARTICLES AND REVIEWS

<b>G. V. Divovich, A. V. Makarchyk, V. M. Titenkov</b> Transpositions of muscles in injuries of brachial plexus.....	7
<b>E. L. Kozlova, N. N. Klimkovich</b> Features of hemostasis system in early neonatal period.....	13
<b>A. N. Mikhailov, A. M. Yurkovskiy, A. A. Gonchar, A. E. Filyustin</b> Peculiarities of vertebrae vascularisation: anatomic basis for radiologists (literature review) .....	20
<b>A. G. Skuratov, A. N. Lyzikov, E. V. Voropayev, S. L. Achinovich, B. B. Osipov</b> Experimental modeling of toxic hepatic injury (literature review) .....	27
<b>N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev, E. V. Serikova</b> Prospects of the application of gene diagnostics in medicine (literature review).....	33
<b>N. P. Shilova</b> Application of psychotherapy in complex treatment for severe herpetic infection (literature review) .....	39
<b>I. A. Novikova</b> Iron and immune response (lecture) .....	42

## CLINICAL MEDICINE

<b>D. I. Gavrilenko, L. V. Romankov, D. P. Ivankov</b> Infections in the deceased with liver cirrhosis out of hospital .....	48
<b>M. V. Zlotnikova, I. A. Novikova</b> Predictive significance of lipid peroxidation and immunogram parameters in the assessment of immunomodulating therapy effectiveness in patients with recurrent herpes infection.....	52
<b>E. A. Kuzmich, V. A. Zmachinskiy</b> Results of the application of haemopoietic growth factors after high dose chemotherapy with transplantation of haemopoietic stem cells .....	62
<b>E. E. Linkevich</b> Morphologic characteristics of atherosclerosis of the aorta intestinal segment in young population of Gomel region .....	66
<b>A. A. Lyzikov, S. L. Achinovich, A. A. Pechyonkin</b> Morphological and functional aspects of the application of femoral veins for aortoiliac reconstruction in experiment.....	70
<b>A. A. Lyzikov</b> Infectious complications in the transplantation of vascular prostheses.....	75
<b>N. V. Moskaliyova, S. V. Zhavoronok, O. L. Tumash, A. Yu. Baryshnikov, V. V. Karmazin</b> Clinical diagnostic significance of FAS/APO-1(CD-95)-antigen in HIV-infection .....	79
<b>N. V. Nikolayeva</b> Evaluation of bioelectret blood properties, clinical laboratory and functional indicators for CHD diagnosis with the use of neural network modeling .....	83
<b>S. A. Hoduleva, A. A. Hoteyeva</b> Risk factors for the development of inhibitor forms of hemophilia .....	92
<b>V. N. Yadchenko</b> Organ-preserving microsurgery in the treatment of patients suffering from sialolithiasis.....	95
<b>S. M. Yakovets, E. S. Makhlina, M. G. Rusalenko</b> Homeostasis of sex hormones in women with diabetes mellitus I .....	98

**EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY**

*S. N. Litvinovich, I. P. Yorsh, A. V. Rakov*

Forming of connective tissue in postinfarction cardiac insufficiency in the intact part of myocardium of experimental animals .....101

*A. V. Samokhina, P. G. Pivchenko*

Somatotypical features of morphometric characteristics of extraorganic biliary ducts in adults .....110

*E. K. Shesterina, S. B. Melnov*

Features of digital and palmar dermatoglyphics of men with oncologic thyroid pathology .....116

*L. L. Shilovich*

Adaptable capabilities of sportsman`s organism depending on the regulation type of heart activity .....119

**PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE**

*Ya. I. Budnik, T. M. Sharshakova*

Satisfaction of population with out-patient medical care (based on the materials of a public opinion poll) .....124

*N. G. Vlasova*

On dose structure of the population exposure to main irradiation sources on the three most contaminated regions of Belarus after the Chernobyl disaster .....128

*A. N. Lyzikov, A. L. Kalinin, A. A. Kozlovsky, E. M. Butenkova*

Optimization of training at the faculty of diagnostic medicine in the context of the Code on education of the republic of Belarus .....132

*L. P. Mamchyts, N. V. Kartasheva*

Present-day problems of nicotine addiction in young people and ways of their solution .....137

*G. N. Romanov, I. G. Savasteyeva*

Assessment of risk factors frequency and their impact on the relative development risk for osteoporotic cervical hip fractures .....142

*L. G. Soboleva, T. M. Sharshakova*

School nutrition: hygienic evaluation and ways to rationalization .....147

**NEW TECHNOLOGIES**

*B. O. Kabeshev, D. N. Bontsevich, A. Yu. Vasilkov*

Study of toxic effect on suture material modified by silver nanoparticles .....151

## СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

УДК 616.833.34-001.4:616.74

## ТРАНСПОЗИЦИИ МЫШЦ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ

Г. В. Дивович, А. В. Макарчик, В. М. Титенков

Гомельский государственный медицинский университет  
Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель  
Гомельская областная клиническая больница

Проведен анализ литературных данных по применению ортопедических операций при необратимых плечевых плекситях — транспозиций мышц шеи, туловища и верхних конечностей на денервированные мышцы области плечевого сустава. Рассмотрены традиционно сложившиеся методы выполнения этих операций и последние разработки в технике хирургических вмешательств в соответствии с пересмотром взглядов на механогенез движений в плечевом суставе. На основе анализа намечены пути новых исследований в хирургии тендомиотранспозиций при поражениях плечевого сплетения.

Ключевые слова: транспозиция мышц, вращательная манжета плеча, псевдопаралич, денервация.

## TRANSPOSITIONS OF MUSCLES IN INJURIES OF BRACHIAL PLEXUS

G. V. Divovich, A. V. Makarchyk, V. M. Titenkov

Gomel State Medical University  
Republican Research Centre  
for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel  
Gomel Regional Clinical Hospital

The literary data on the application of orthopedic operations in irreversible brachial plexities, i.e. transpositions of muscles of the neck, trunk and upper extremities on denervated muscles of the shoulder joint, have been analyzed. According to the revision of views on the mechanism of movements in the shoulder joint the traditionally developed methods of performance of such operations and latest working-outs in the methods of surgical interventions were considered. Based on the analysis were outlined the ways of new investigations in the surgery of tendomyotranspositions in affections of brachial plexities.

Key words: transposition of muscles, rotary cuff of shoulder, pseudo-paralysis, denervation.

Из-за развития тяжелых и часто необратимых изменений повреждения плечевого сплетения считаются одним из наиболее серьезных видов травм опорно-двигательной системы и составляют 3–5 % от всех повреждений. Лечение данной патологии требует выполнения технически сложных и многоэтапных операций, а также проведения длительных реабилитационных мероприятий. Социально-экономическая значимость этой проблемы обусловлена тем, что в основном страдают лица трудоспособного возраста, а инвалидизация достигает 80 %. В связи с этим проблема лечения таких больных имеет не только медицинское, но и социальное значение [2, 13].

Следует отметить, что проблемой повреждений плечевого сплетения в основном занимаются неврологи и нейрохирурги. Ортопедическое лечение этой патологии применяется редко.

Клиника нарушения движений весьма различается по степени и протяженности. Всех пациентов с травмами плечевого сплетения можно разделить на 3 группы: 1) с верхними

проксимальными параличами типа Эрба-Дюшена; 2) с нижними дистальными параличами типа Дежерина-Клюмпке; 3) с тотальными поражениями, встречающимися при тяжелых тракционных повреждениях. Иногда наблюдается мозаичная картина функциональных нарушений. Анатомия плечевого сплетения изображена на рисунке 1.

Повреждения нервных образований могут формироваться как непосредственно у спинного мозга, так и дистальнее на любом уровне. Учитывая сложное «переплетающееся» строение плечевого сплетения, диагностика его поврежденной весьма затруднительна и требует тщательной клинической и инструментальной оценки.

По степени тяжести наиболее неблагоприятны проксимальные повреждения C4-Th1 корешков, так как из этих спинномозговых нервов формируется непосредственно само плечевое сплетение, отвечающее за функцию всей верхней конечности.

Встречающиеся виды повреждений структур сплетения непосредственно у спинного мозга изображены на рисунке 2.

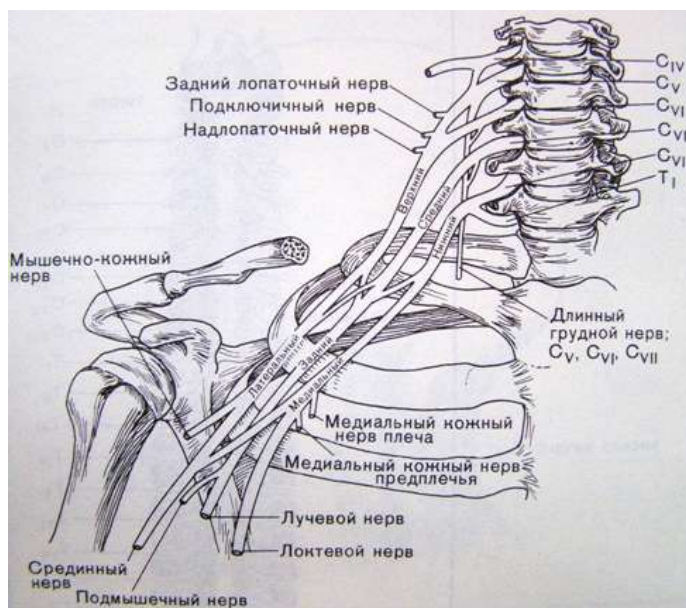


Рисунок 1 — Строение плечевого сплетения

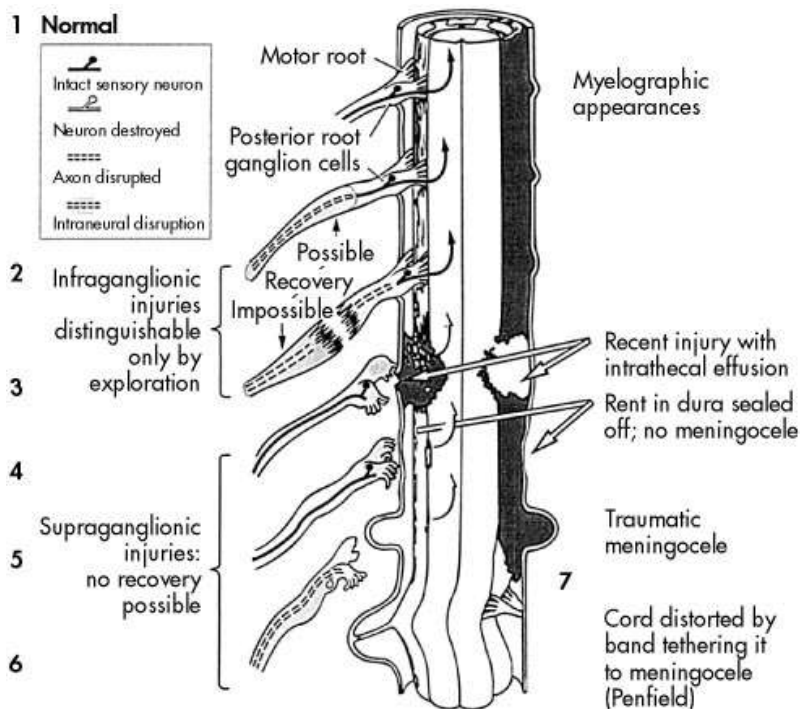


Рисунок 2 — Повреждения невральных структур около спинного мозга

Тракционные повреждения без нарушения целостности оболочек нервов, естественно, требуют консервативного лечения. Отрывы или разрывы невральных структур подлежат хирургическому лечению, направленному на восстановление оболочек поврежденных нервов или выполнение невротизации «отключенных» мышц. При неэффективности консервативных мероприятий и нейрохирургических операций показаны ортопедические вмешательства — транспозиции мышц и сухожилий.

Целью лечения нижних параличей является улучшение функции кисти и пальцев. При тотальном повреждении лечение в основном направлено на восстановление функции сгибания в локтевом суставе и обеспечение возможности схвата и удержания предметов кистью.

В этом обзоре наше внимание в основном направлено на возможности восстановления отведения в плечевом суставе методами тендомиотранспозиции, поэтому подробно мы рассматриваем именно проксимальные повреждения плечевого сплетения.



По данным литературных источников, пациентам с плечевыми плекситами выполняют два типа оперативных вмешательств [5, 12]:

1) на нервных структурах в стадии возможной реиннервации мышц (невролиз, невротизация мышц, реконструкция нервных стволов);

2) ортопедические операции по транспозиции и трансплантации мышц и сухожилий, различные виды мышечно-сухожильной пластики, тено- и артрорезы в стадии денервационной атрофии мышц.

Диагностический поиск направлен на выбор метода лечения. Диагностика заключается в комплексе исследований: клинико-неврологическое и ортопедическое, электрофизиологические тесты — электронейромиография (ЭНМГ) и классическая электродиагностика (КЭД), дополнительные методы — исследование магистрального кровотока верхней конечности, рентгенография, УЗИ, ЯМР-томография.

Изучение данных ЭНМГ в процессе консервативного лечения и послеоперационном

периоде позволяет решить основную хирургическую задачу: обоснование показаний к оперативному лечению пациентов с повреждением плечевого сплетения в зависимости от сроков, прошедших с момента травмы. Определяющим сроком для принятия решения об оперативном вмешательстве больным с травмой плечевого сплетения следует считать 4–6 месяцев с момента травмы при отсутствии эффекта от консервативной терапии [5].

Традиционным считается, что восстановление функции отведения и сгибания в плечевом суставе выполняется путем транспозиции мышц на дельтовидную область. Еще в 30–40 гг. XX в. упоминаются операции по транспозиции большой грудной мышцы (операция Hildebrandt), трапециевидной мышцы (операции Гоффа и Гершуни) на дельтовидную область и головку плеча [3, 4].

Известна операция Harmon, заключающаяся в транспозиции непарализованного участка дельтовидной мышцы сзади наперед (рисунок 3).

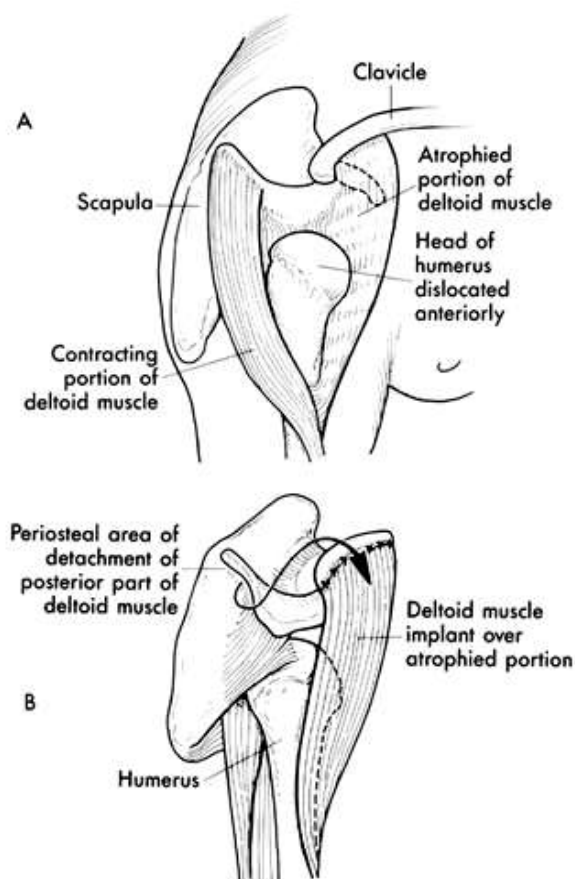


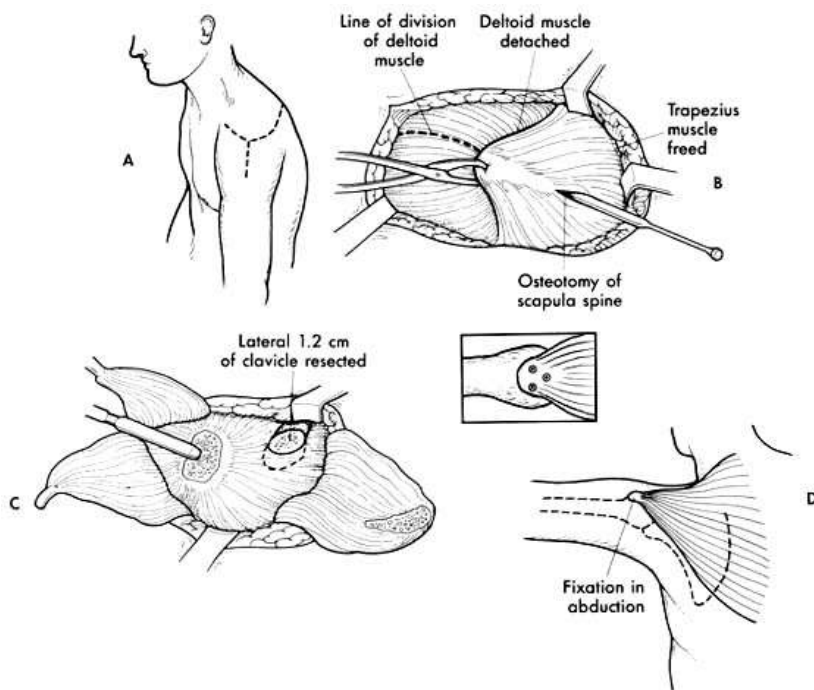
Рисунок 3 — Операция *Harmon*

При этой операции, если короткие наружные ротаторы плеча имеют низкий функциональный уровень, то для их укрепления рекомендуется латерализация *M. latissimus dorsi* или *M. teres major* на плечевой кости (Harmon) [14].

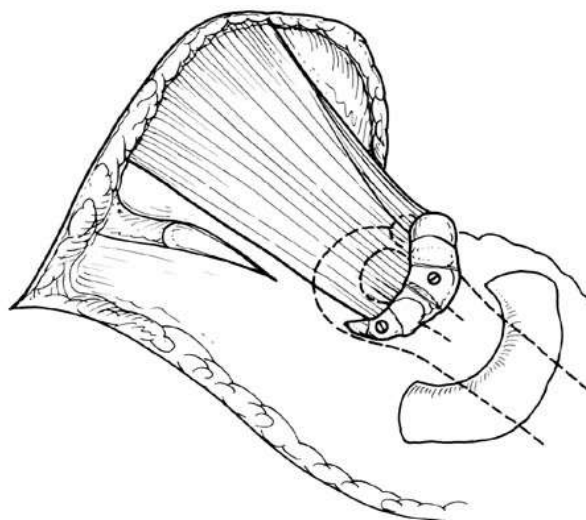
L. Maueг разработал операцию по пересадке трапециевидной мышцы на плечо с использованием фасциального трансплантата [7]. Техника его операции была изменена Bateman, который остеотомировал участок акромиального

отростка и лопаточной ости в зоне прикрепления трапециевидной мышцы и формировал костную фиксацию к головке плеча (рисунок 4). При этом для выполнения транспозиции приходилось резецировать участок акромиального конца ключицы [14].

Еще одна модификация операции Мауер разработана Saha. Он в дополнение к операции Bateman в костный инсерционный участок трапециевидной мышцы берет еще ключичный фрагмент (рисунок 5) [14].



**Рисунок 4 — Операция Bateman**



**Рисунок 5 — Операция Saha**

При разработке всех этих оперативных пособий считалось, что основной движущей мышцей плечевого сустава является *m. deltoideus*, а мышцы, формирующие вращательную манжету плеча, служат для уравнивания движений головки плеча в суставной впадине. Только Saha тщательно оценивал *mm. subscapularis, supraspinatus, infraspinatus*: когда любые 2 из них были парализованными, он восстанавли-

вал их функции также, считая эффективность транспозиции только *m. trapezius* низкой. При параличе *m. subscapularis* он использовал или *m. pectoralis minor*, или пучки *m. serratus*, перемещая их на малый бугорок плеча. В качестве альтернативы было предложено перемещение *m. latissimus dorsi* или *m. teres major* сзади к точке напротив малого бугорка. При параличе *m. supraspinatus* транспонировались *mm. levator*

*scapulae, sternocleidomastoideus, mm. scaleni* на большой бугорок плеча (предпочтение автор отдавал *m. levator scapulae*, руководствуясь достаточной длиной волокон этой мышцы). Если данные пособия были невыполнимы, предлагалось фиксировать *m. trapezius* более проксимально или кзади на плечевой кости, чтобы восстановить внутреннее или внешнее вращение.

По мнению всех вышеуказанных авторов, в случае обширной парализации мышц вокруг плечевого сустава показан артродез плечевого сустава при условии, что сила в *m. serratus anterior* и *m. trapezius* достаточна [14].

Современные авторы широко используют тендомиотранспозиции и мышечные трансплантации в области плечевого сустава при поражениях плечевого сплетения [10, 11].

В работах последних лет подробно изучена хирургическая анатомия всех мышц, пригодных для транспозиций: широчайшей мышцы спины (*m. latissimus dorsi*), большой грудной мышцы (*m. pectoralis major*), трехглавой мышцы плеча (*m. triceps brachii*), трапециевидной мышцы (*m. trapezius*) [9]. В этих работах хорошо прослеживается целенаправленная тенденция использования данных мышц для восстановления функции сгибания в локтевом суставе (т. е. транспонируемые мышцы связываются с двуглавой мышцей плеча). Отведение же в плечевом суставе и его ротационные движения, по данным авторов, восстанавливается частично в результате проведенных операций.

В качестве примеров предложены транспозиция широчайшей мышцы спины совместно с большой грудной мышцей на плечо, трансплантация широчайшей мышцы спины на плечо [2, 5]. Для улучшения движений в плечевом суставе — монополярное перемещение трапециевидной мышцы [2]. При монополярном перемещении трапециевидной мышцы было получено отведение и сгибание плеча лишь на 20°. Использование двух мышц позволило достичь отведения плеча до 60–65° и его сгибания до 75–80°. Транспозиция трапециевидной мышцы по Saha позволила получить отведение плеча на 50° и его сгибание на 45° [2].

Р. Р. Сидоровичем с соавторами разработано несколько операций:

1) метод биполярной транспозиции тубулизованный лоскута широчайшей мышцы спины на нервно-сосудистой ножке в ложе удаленной парализованной двуглавой мышцы плеча без рассечения её фасции [11];

2) операция транспозиции дистальных отделов трёхглавой мышцы на переднюю поверхность плеча с фиксацией к сухожилию двуглавой мышцы [11];

3) транспозиция переднего треугольника трапециевидной мышцы к сухожилиям двугла-

вой мышцы плеча при тотальных плечевых плекситах [13].

Сегодня в работах ортопедов-травматологов особое внимание акцентируется на пересмотре взглядов о механизме движений в плечевом суставе. Если ранее основным двигателем плеча считалась дельтовидная мышца, то сейчас доказано, что мышцы, формирующие вращательную манжету плеча, являются тем самым механизмом, без которого рука не имеет шансов на двигательную активность. Впервые важнейшая роль коротких ротаторов была отмечена в 30-х годах прошлого века G. A. Codman. [6, 8]. Вращательная манжета плеча состоит из четырех мышц: *m. subscapularis* (инн. C5–6 n. *subscapularis*), *m. supraspinatus* (инн. C5–6 n. *suprascapularis*), *m. infraspinatus* (инн. C5–6 n. *suprascapularis*), *m. teres minor* (инн. C5–Th1 n. *axillaris*). При этом самой важной в функциональном плане для плечевого сустава является надостная мышца. За счет равновесия этих мышц головка плеча стабилизирована и центрирована в суставной впадине и равномерно в ней вращается. Дельтовидная мышца является вспомогательной, при ее полном параличе двигательная активность сустава не страдает [1, 6, 8]. Введено понятие «псевдопаралича» при разрывах коротких ротаторов плеча. Клинически этот вариант повреждения очень похож на верхний плечевой плексит.

Кроме того, все авторы упоминают редкие случаи сочетанного повреждения элементов плечевого сплетения и вращательной манжеты плеча. Это наиболее трудная группа пациентов для диагностики и правильного выбора тактики лечения. Вопрос о необходимости восстановления разрывов вращательной манжеты плеча при наличии плечевого плексита остается нерешенным и дискуссионным: одни авторы считают эту операцию необходимой, другие — бессмысленной и нецелесообразной [6, 8].

При изучении анатомии и двигательной физиологии плечевого сустава следует обратить внимание на следующее: двигательная активность осуществляется за счет жаберных мышц (*m. trapezius, m. sternocleidomastoideus*), труккофугальных мышц (*m. rhomboideus, m. levator scapulae, m. serratus anterior, m. subclavius, m. omohyoideus*), труккопеталяльных мышц (*mm. pectoralis major et minor, m. latissimus dorsi*), мышц, происходящих из вентральной части миотомов (*m. deltoideus, m. supraspinatus, m. infraspinatus, m. teres minor, m. teres major, m. subscapularis, m. coracobrachialis, m. biceps brachii, m. brachialis, m. triceps brachii*). Иннервация этих мышц осуществляется согласно их происхождению (каждому миотому соответствует свой нервомер).

Очевиден факт, что при травме плечевого сплетения резко ограничивается двигательная функция плечевого сустава, так как почти все

мышцы его иннервируются из плечевого сплетения (C4-Th1).

Непораженными остаются мышцы шеи (*m. sternocleidomastoideus* и *m. omohyoideus*) и *m. trapezius*. Шейные мышцы имеют вертикальное направление волокон, поэтому их целесообразно использовать для транспозиции, имеющей цель восстановить отведение руки. Наилучшим материалом для тендомиотранспозиции является трапециевидная мышца, несущая в себе вертикальные (нисходящие и восходящие) участки, а также горизонтальные волокна, прикрепляющиеся к лопаточной ости и акромиальному отростку лопатки. Непосредственно под ней находится *m. supraspinatus* — основной отводящий движитель плеча.

Отрицательными моментами упоминаемых в данном обзоре операций являются вырванная дезинсерция и скелетизация горизонтальной части *m. trapezius*, резекция акромиального конца ключицы и неинсерция транспонируемой мышцы над акромиальным отростком лопатки под парализованной дельтовидной мышцей к большому бугорку плечевой кости или же дистальнее его. Неудивительно, что данные операции по описанию их авторов имеют частичный успех только у лиц детского и юношеского возраста (у взрослых пациентов предлагается артрорез плечевого сустава). Налицо явное перерастяжение трапециевидной мышцы и чистый механистический подход к функции отведения в плечевом суставе. Следует заметить, что показанием к этим операциям является паралич *m. deltoideus*, которая ранее считалась основным абдуктором плеча.

#### Выводы

1. Все пациенты с повреждением плечевого сплетения должны проходить тщательное комплексное клинично-инструментальное обследование для выработки адекватной тактики лечения.

2. В случае отсутствия положительного эффекта от консервативной терапии в течение 4–6 месяцев больные должны направляться в специализированную клинику для хирургического лечения.

3. Выбор оперативного пособия должен осуществляться совместно неврологом, нейрохирургом и ортопедом-травматологом, особенно при вынесении решения о необходимости выполнения тендомиотранспозиций.

4. При проведении любых операций (нейрохирургических или ортопедических) следует всегда ревизировать состояние вращательной манжеты плеча, а в случае ее повреждений — восстанавливать ее целостность.

5. Возникает необходимость разработки оперативного пособия по транспозиции пригодных мышц на зону коротких ротаторов плеча в случае их необратимой денервации.

6. При необратимой атрофии мышц ортопедическая коррекция для улучшения функции верхней конечности возможна на любых сроках обращения. Ортопедическую коррекцию мышц необходимо начинать с восстановления функции верхнего плечевого пояса и плеча, а в последующем осуществлять восстановление функции дистальных отделов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аскерко, Э. А. Лечение частичных повреждений ротаторной манжеты плеча с функциональной несостоятельностью надостной мышцы / Э. А. Аскерко // Новости хирургии. — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 50–56.
2. Богов, А. А. Тактика хирургического лечения поврежденной плечевой сплетения / А. А. Богов, И. Г. Ханнанова // Практическая медицина [Электронный ресурс] — Редакция 2008. — ПМ Травматология — Практическая медицина 01(08) Ревматология. Нефрология. Травматология — Травматология и ортопедия, 21 марта 2008. — Режим доступа: <http://pmarchive.ru>. — Дата доступа: 19.11.2011.
3. Богораз, Н. А. Восстановительная хирургия: в 2 т. / Н. А. Богораз. — Москва: МЕДГИЗ, 1948. — Т.2: Операции при повреждениях лопаточно-ключично-плечевой области. — 592 с.
4. Вреден, Р. Р. Практическое руководство по ортопедии / Р. Р. Вреден. — 3-е изд. — Л.: ОГИЗ, 1936. — 606 с.
5. Возможности тендомиопластики в реабилитации больных с грубыми повреждениями стволов плечевого сплетения / Р. П. Горшков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 3. — С. 403–407.
6. Макаревич, Е. Р. Лечение повреждений вращательной манжеты плеча / Е. Р. Макаревич, А. В. Белецкий. — Мн.: БГУ, 2001. — 163 с.
7. Мовшович, И. А. Оперативная ортопедия / И. А. Мовшович. — М.: Медицина, 1983. — 416 с.
8. Разрывы вращательной манжеты плеча (ВМП) и миф дельтовидной мышцы / О. Е. Прудников [и др.] // Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации при повреждениях и заболеваниях верхних конечностей: матер. I Международ. конгр. — М.: РУДН, 2007. — С. 137–138.
9. Особенности хирургической анатомии, иннервации и кровоснабжения мышц, используемых для транспозиции при последствиях травматического повреждения плечевого сплетения / Р. Р. Сидорович [и др.] // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2011. — № 2 (10). — С. 90–102.
10. Сидорович, Р. Р. Транспозиция большой грудной мышцы при травматическом повреждении верхнего отдела плечевого сплетения / Р. Р. Сидорович // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. — 2003. — Вып. 5 — С. 131–136.
11. Сидорович, Р. Р. Транспозиция широчайшей мышцы спины в хирургическом лечении последствий повреждений плечевого сплетения / Р. Р. Сидорович // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2005. — № 4. — С. 55–61.
12. Сидорович, Р. Р. Применение метода шва в хирургическом лечении последствий травматического повреждения плечевого сплетения / Р. Р. Сидорович, А. Ф. Смянович // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2010. — № 4. — С. 138–148.
13. Транспозиция трапециевидной мышцы при тотальном травматическом повреждении плечевого сплетения: метод, рекомендации / А. Ф. Смянович [и др.] // М-во здравоохранения Республики Беларусь, НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. — Мн., 2000. — 15 с.
14. Campbell's Operative Orthopaedics [Electronic resource] / Ed. S. Terry Canale, Department of Orthopaedic Surgery, M. D., Copyright © 1999 Mosby, Inc. (155 Mb). — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

УДК 616.151.5-053.31

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
В РАННИЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД****Е. Л. Козлова, Н. Н. Климович****Родильный дом Минской области****Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

В статье освещена проблема нарушений гемостаза в ранний неонатальный период. Дана характеристика изменений, происходящих в системе сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных. Показана разнонаправленность результатов гемостазиологических тестов. Проведен анализ причин, приводящих к нарушению функционирования системы гемостаза у новорожденных. Систематизированы и описаны факторы риска геморрагических и тромботических осложнений в неонатальный период.

Ключевые слова: новорожденные, система гемостаза, геморрагический синдром, неонатальные тромботические синдромы, факторы риска.

**FEATURES OF HEMOSTASIS SYSTEM IN EARLY NEONATAL PERIOD****E. L. Kozlova, N. N. Klimovich****Maternity hospital of Minsk region****Belarussian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk**

The article illustrates the problem of hemostatic disorders in early neonatal period. It characterizes the changes which occur in the system of vascular-platelet and coagulation homeostasis in newborns. It also shows the diversity of the hemostasiological test results and analyzes the causes leading to the malfunction of the hemostasis system in newborns. The risk factors of hemorrhagic and thrombotic complications in the neonatal period have been systematized and described.

Key words: newborns, hemostasis system, hemorrhagic syndrome, neonatal thrombotic syndromes, risk factors.

Актуальной проблемой неонатологии и гематологии на сегодняшний день являются состояния, связанные с нарушением системы функционирования гемостаза у новорожденных. Взаимосвязь нарушений различных звеньев гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного) у беременных, рожениц и новорожденных представляет одну общую проблему в здравоохранении, поскольку нередко определяет летальность и инвалидность. В настоящее время, по данным различных авторов, летальность от осложнений, связанных с нарушением гемостаза в неонатальный период, составляет от 6 до 16,5 % [1–4]. Выявление изменений в системе гемостаза у новорожденных, особенно в ранний неонатальный период, позволяет своевременно оказывать квалифицированную помощь при геморрагическом и тромботическом синдромах, что, безусловно, снизит риск осложнений и улучшит состояние здоровья новорожденных и прогноз их жизни.

Гемостазиология является молодой и прогрессивно развивающейся отраслью медицины. На протяжении небольшого периода времени видны заметные достижения, которые характеризуются появлением в клинической практике новых методов исследования системы гемостаза, в том числе для новорожденных. Исследователи всего мира являются единой

командой по изучению системы гемостаза, которую составляют гематологи, неонатологи, акушеры-гинекологи, врачи лабораторной диагностики и др. Основа клинической гемостазиологии — современные теоретические знания физиологии системы гемостаза, овладение навыками выполнения гемостазиологических тестов, динамическая оценка и клиническое применение результатов гемостазиограммы, использование алгоритма диагностики нарушений гемостатических функций.

Проведение лабораторных исследований системы гемостаза в ранний неонатальный период и их клиническая оценка имеют свои сложности. Прежде всего, это связано с невозможностью получить достаточное количество венозной крови для исследования, что диктует необходимость использовать микрометоды лабораторного анализа. Поэтому сегодня актуален выбор мини-методик контроля функционирования системы гемостаза с высокой информативностью и высокой чувствительностью. Кроме того, данные об особенностях гемостаза новорожденного скудны и противоречивы, поскольку система свертывания крови в раннем возрасте претерпевает быстрые количественные и качественные изменения и ее оценка с использованием возрастных референтных интервалов затруднена [5]. Это дик-

тует необходимость формирования нормативных документов, касающихся показателей гемостаза с учетом возраста и физиологического состояния новорожденного.

На основании литературных данных нами систематизированы общие изменения, происходящие в системе гемостаза у новорожденных в ранний неонатальный период. Установлена разнонаправленность показателей в тестах коагулограммы, а в некоторых случаях — несоответствие показателей коагуляционного гемостаза, клинических проявлений и процессов, происходящих в сосудистой стенке. У новорожденных первого месяца жизни снижены плотность, ретракция сгустка и индекс тромбоцитарной активации по сравнению с показателями структурно-функциональной характеристики сгустка у детей старше года. Размер, количество и время жизни тромбоцитов в периферической крови плода сроком гестации более 30 недель и доношенных новорожденных достоверно не отличаются от норм взрослых. При электронной микроскопии структура тромбоцитов пуповинной крови и структура тромбоцитов периферической крови новорожденных также не различаются между собой и по отношению к детям старше года [6]. Однако содержание биологически активных веществ (серотонин, АДФ, адреналин и др.) в плотных гранулах тромбоцитов и экспрессия гликопротеина Пв/Ша на мембранах тромбоцитов плода и новорожденного значительно ниже, чем у взрослых. Также снижена и адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов, что связано с меньшей доступностью  $\alpha$ -адреналитических рецепторов. В то же время отмечено, что экспрессия гликопротеина Ib и содержание P-селектина на мембране тромбоцитов соответствуют аналогичным параметрам взрослых [6, 7].

Коагуляционная система в ранний неонатальный период характеризуется снижением в плазме крови уровня витамин К-зависимых факторов свертывания (F) до 40–60 % (преимущественно, за счет FVII и FIX), транзиторным дефицитом и сниженной активностью естественных физиологических антикоагулянтов (антитромбина (АТ), протеинов С, S), а также основных компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой систем (плазминоген, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген) [8, 9]. Так, при рождении доношенного новорожденного имеет место снижение уровня FXII (33–73 %), F Флетчера (21–53 %) и F Фитцджеральда (30–78 %), FII (37–59 %), FVII (47–85 %), FIX (34–75 %), FX (26–54 %). Своего минимума концентрация этих факторов достигает к 2–3 суткам жизни ребенка, а максимального уровня — в течение первых 6–10 месяцев жизни [10, 11]. Обращают на себя вни-

мание нарушения, связанные с активацией системы гемостаза по внешнему пути. Одни исследователи определяют низкий уровень и активность FXI, FXII, FXIII при нормальном уровне FI и FV, но со сниженной их активностью. Другие выявляют повышенный уровень FVIII, фактора Виллебранда (fW) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). В то же время компенсаторные возможности новорожденного характеризуются транзиторным приростом концентрации тромбина в сосудистом русле, что позволяет физиологически предупреждать развитие геморагий в условиях усугубляющегося дефицита витамина К [10]. На наш взгляд, подобный дисбаланс показателей коагулограммы у новорожденных может быть связан с множеством причин. Одной из них является правомочность методик исследования системы гемостаза. Особая роль также отводится становлению коагуляционного потенциала клетками периферической крови и тканей, в первую очередь, моноцитами и макрофагами, которые способны продуцировать достаточное количество тромбопластина, идентичного по своим физико-химическим свойствам тканевому тромбопластину, и частично активированных витамин К-зависимыми факторами свертывания крови [7, 10, 12]. Известно, что тромбопластическая активность моноцитов циклически изменяется от нормального уровня в первые часы после рождения с резким снижением ее к 3–5 суткам жизни. Причем к концу 2 недели уровень тромбопластиновой активности моноцитов вновь нормализуется. Возможно, это свидетельствует об ограничении в раннем неонатальном периоде синтеза витамин К-зависимых факторов не только в гепатоцитах, но и макрофагах/моноцитах — известной клеточной популяции, где также продуцируются эти факторы [7, 10, 13, 14].

Поскольку активация комплекса прекалликреин/кининоген и FXII является пусковым механизмом для всех плазменных протеолитических систем, то при дефиците его компонентов нарушается механизм активации коагуляции, а в некоторых случаях и фибринолиза. Клинически в периоде новорожденности это может проявляться склонностью как к геморагическим проявлениям, так и к тромботическим осложнениям. В первые часы после рождения у всех доношенных новорожденных существенно повышается в плазме и содержание РФМК, уровень которых растет в динамике, достигая своего пика к 3–5 суткам жизни, и к концу периода новорожденности концентрация РФМК постепенно снижается и достигает нормального значения. Также сразу после рождения в периферической крови новорожден-

ного концентрация комплекса тромбин-АТ низкая, но уже в первые сутки жизни наблюдается рост уровня тромбинемии с пиком концентрации тромбина на 2–5 сутки жизни ребенка [10, 15].

Наряду с изменениями уровней прокоагулянтных факторов в неонатальный период имеет место относительное снижение активности ингибирования тромбина по сравнению со взрослыми. Это обусловлено низким содержанием АТ и кофактора гепарина II. Уровень АТ при рождении у новорожденного составляет 51 %, при этом концентрация  $\alpha$ 2-макроглобулина соответствует норме или повышается, в связи с чем его функциональное значение возрастает. Повидимому, высокое содержание  $\alpha$ 2-макроглобулина (до 190 %) в период новорожденности является компенсаторной реакцией организма, направленной на предотвращение тромботических осложнений, за счет относительного дефицита АТ. Помимо отмеченных физиологических изменений у новорожденных имеется циркулирующий фетальный антикоагулянт, аналогичный гликозамингликанам дерматансульфата. Он обладает молекулярной массой 150 кДа, потенцирует активность кофактора гепарина II и содержится в пуповинной крови. Длительность циркуляции в периферической крови фетального антикоагулянта в крови доношенного новорожденного в настоящее время не известна, а в крови недоношенных детей он обнаруживается еще в течение недели [10, 16]. Повидимому, уровень его находится в прямой зависимости от степени зрелости новорожденного и выполняет роль защитной реакции развития геморрагического синдрома.

Несмотря на наличие транзиторной гиперкоагуляции, состояние фибринолитической системы у новорожденных также имеет в целом разнонаправленные тенденции. В первый час жизни новорожденного активность фибринолиза резко снижена, в этот период концентрация плазминогена и  $\alpha$ 2-антиплазмина достоверно ниже, чем у взрослых. Плазминоген, как и фибриноген, имеет фетальную форму, а именно, состоит из 2-х гликоформ. Его фетальная форма содержит большее количество маннозы и сиаловой кислоты, что обуславливает его ферментативную активность и более низкую способность связываться с фибрином/фибриногеном по сравнению со зрелой формой этого белка [17–19]. Концентрация же тканевого активатора плазминогена (t-РА) и ингибитора активатора плазминогена I типа (РАI-1) низкая у плода, однако после рождения ребенка происходит значительное нарастание их активности в крови. Наиболее выражен этот процесс при поздней перевязке пуповины (до 5 мин). Уже с первых суток жизни концентрация t-РА

и РАI-1 значительно возрастает и на вторые сутки жизни новорожденного вдвое превышает норму взрослых людей. Это происходит за счет активации фибринолиза по внешнему пути в результате воздействия клеточных киназ, в том числе и за счет их освобождения при цитолизе. Такая повышенная активность фибринолиза (за счет высокого уровня активаторов плазминогена при низком уровне их ингибиторов и тканевых активаторов плазминогена) регистрируется транзиторно и сопровождается повышением содержания продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) и D-димеров в периферической крови [17]. В это время способность плазмы генерировать плазмин в ответ на воздействие различных активаторов фибринолиза снижена, что является следствием относительно низкого содержания плазминогена (50–60 % от уровня у детей старше одного месяца жизни и у взрослых) [17, 19]. Снижение содержания t-РА и РАI-1, а также возрастание уровня плазминогена и  $\alpha$ 2-антиплазмина происходит постепенно и к году жизни ребенка соответствует норме взрослого человека [10, 16].

Получение подобных результатов исследования системы гемостаза новорожденных позволило предположить, что в ранний неонатальный период срабатывают компенсаторно-защитные механизмы, касающиеся как внутреннего, так и внешнего путей свертывания крови, которые при этом зависят от гестационного возраста. Таким образом, нет оснований для представлений о «несбалансированности» системы гемостаза у новорожденных. Эта система уравновешена, хотя и на более низком функциональном уровне, чем у детей младшего возраста и тем более взрослых. Возможно, сниженный уровень активности системы гемостаза является в определенной степени физиологической мерой защиты от неизбежной активации системы гемостаза в родах и раннем послеродовом периоде вследствие травматизации, гемолиза, воздействия инфекционных агентов и других факторов. Данное предположение подтверждается более частым развитием у новорожденных тромботических (около 4,5 %), чем геморрагических осложнений (около 3 %), хотя первые значительно менее манифестированы и часто являются патологоанатомической находкой [15, 20].

Согласно литературным данным, выраженность изменений тестов системы первичного гемостаза в период новорожденности напрямую зависит от гестационного возраста. У недоношенных новорожденных значительно снижена функциональная активность тромбоцитов, что является фактором риска, в первую очередь, внутрижелудочковых кровоизлияний. Кроме того, у них наблюдается более выра-

женное снижение уровня прокоагулянтов и антикоагулянтов, вследствие чего у этих детей существенно возрастает риск любых геморрагических осложнений. Так, у детей, рожденных на 28–31 неделе гестационного возраста, уровень протромбинового комплекса составляет 20–40 %, F VII и F X — 25–50 %, F IX — от 8 до 18 %, тогда как у доношенных детей содержание этих белков варьирует от 40 до 60 %. Более выражено у недоношенных новорожденных снижение и таких факторов как: F XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена. Кроме того, у недоношенных несколько снижено содержание в плазме F V и F VIII, тогда как у доношенных детей их уровень соответствует норме. Следует заметить, что наибольший гипокоагуляционный сдвиг у недоношенных новорожденных обнаруживается в первый день жизни, тогда как у доношенных он происходит на 3–6 сутки. Причем указанная особенность системы гемостаза обнаруживается при всех степенях недоношенности [21, 22]. Многие исследователи отмечают, что у недоношенных новорожденных наблюдается более активный, чем у доношенных фибринолиз, особенно это характерно для пер-

вых часов жизни. В последующем наступает глубокое его угнетение при очень низком уровне ПГ и антикоагулянтов в крови. Депрессия физиологических антикоагулянтов у недоношенных новорожденных выражена гораздо больше, чем у доношенных, например: уровень АТ составляет 10–15 % нормы, а протеина С — от 20 до 60 %. В совокупности эти сдвиги обуславливают меньшую устойчивость системы гемостаза, значительную частоту развития как кровоточивости, так и внутрисосудистого свертывания крови в этой группе новорожденных. Считается, что практически любая патология, наблюдающаяся у недоношенных новорожденных, может осложниться кровоточивостью или синдромом ДВС [5, 23, 24].

Кроме физиологических изменений и малого гестационного возраста повышенную напряженность функционирования всей системы гемостаза могут вызывать различные транзиторные факторы, проявляющиеся как сразу после рождения, так и в первую неделю жизни новорожденного. К таким факторам относят: гормональные, гемодинамические, метаболические и клеточные изменения (таблица 1).

Таблица 1 — Транзиторные факторы напряженного функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период

Вид изменений	Транзиторные факторы
Гормональные	Повышенное содержание адренокортикотропного, соматотропного гормонов, альдостерона, ангиотензина II; стрессовая гиперкатехоламинемия (адреналин является активатором агрегации тромбоцитов, коагуляционной, калликреин-кининовой систем и системы комплемента); половой криз (избыток эстрогенов, обладающих антигемостатическими свойствами); снижение уровня тиреоидных гормонов, обладающих антикоагуляционным действием; минимальные концентрации в крови кортизола; инволюция фетальной коры надпочечников, продуцирующей андрогены — стимуляторы гемостаза.
Гемодинамические (переходное состояние системы гемодинамики, т. е. транзиторное функционирование фетальных шунтов, влияющих на гемодинамические функциональные свойства клеток крови)	Приток крови с повышенным содержанием кислорода в ранее ишемизированные отделы легких, мышц и мезентериальные сосуды активирует лейкоциты и эндотелиоциты; окончательное функциональное закрытие боталлова протока, сохранение возможности работы шунта в обоих направлениях гемодинамические сдвиги активирует клетки крови; максимально низкое давление в легочной артерии и транзиторная гипервентиляция оказывает действие на газовый состав крови и усиленную работу дыхательных мышц; транзиторный катар кишечника и усиление мезентериального кровообращения.
Метаболические	Повышенная потеря воды с поверхности кожи, оказывающая влияние на реологические свойства крови; транзиторная активация гликолиза и ацидоза; стимуляция агрегации тромбоцитов за счет непрямого гипербилирубинемии; транзиторная гипокальциемия; повышенное кровоснабжение легких, стимулирующее их метаболическую активность с общей фибринолитической направленностью регионарного гемостаза; транзиторная потеря массы тела и гипогидратация; мочекишный инфаркт, ведущий к нарушению продукции урокиназы.
Клеточные	повышенный эритродиерез, приводящий к поступлению АДФ и других веществ и активирующих агрегацию тромбоцитов и их адгезию; выраженная миграция лейкоцитов в ткани; поступление тканевого тромбопластина при отслойке плаценты;

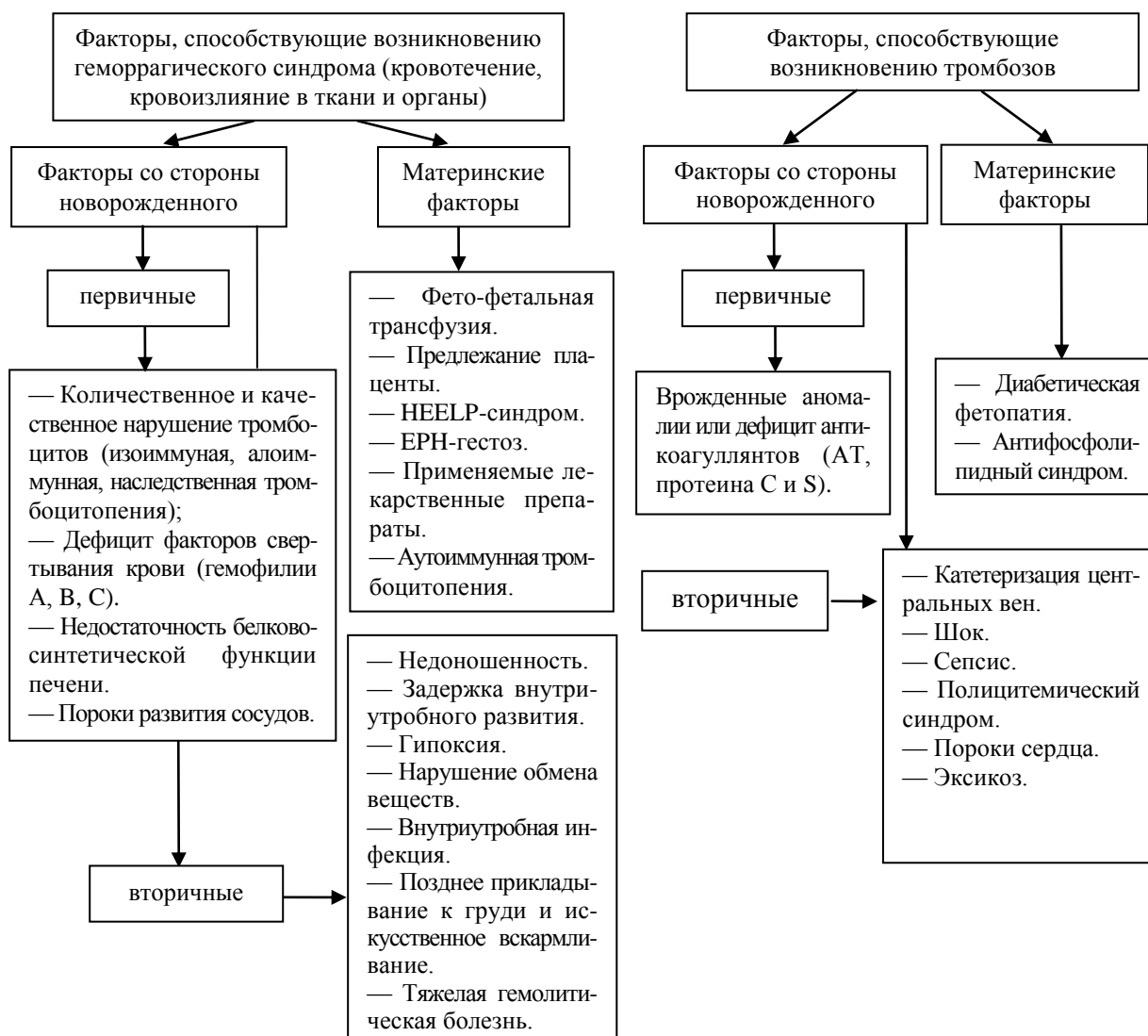


физиологическая полицитемия.

Кроме транзиторных факторов большое значение в изменении функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период придается патологическим состояниям, которые могут провоцировать развитие как геморрагического, так и тромботического синдрома. Эти состояния отнесены к факторам риска появления гемостазиологических нарушений у новорожденных. Авторами проведен анализ литературного материала и систематизация факторов риска геморрагических и тромботических состояний в раннем неонатальном периоде (рисунок 1). Факторы риска, способствующие развитию геморрагического синдрома, подразделяются на патологические состояния новорожденного и матери. Первичные факторы риска геморрагических осложнений со стороны новорожденного включают количественное и качественное нарушение тромбоцитов, дефицит факторов свертывания крови, недостаточность белково-синтетической функции печени и пороки развития сосудов. Гемор-

рагический синдром при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях обусловлен преимущественно ангиотрофическим дефектом, который развивается, как правило, при снижении количества тромбоцитов до уровня менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  и (или) низкой их функциональной активности. Сосудистый эндотелий при этих состояниях имеет повышенную проницаемость и ломкость, что приводит к возникновению петехиально-пятнистого типа кровоточивости. Недостаточность белково-синтетической функции печени ведет к дефициту факторов свертывания крови, в первую очередь, протромбинового комплекса, АТ и фибриногена [7, 17, 25].

Вторичными факторами риска развития геморрагических осложнений со стороны новорожденного являются недоношенность, задержка внутриутробного развития, пери- и постнатальная гипоксия, нарушение обмена веществ, внутриутробная инфекция, тяжелая гемолитическая болезнь, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание.



**Рисунок 1 — Факторы риска, обуславливающие нарушения функционирования в системе гемостаза в период новорожденности**

У недоношенных, у детей с ЗВУР, детей, развивавшихся внутриутробно на фоне хронической гипоксии, при рождении выявляются снижение уровней как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, в первую очередь FXII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена, FV и FVIII. Кроме того, имеет место более активный фибринолиз при очень низком уровне плазминогена и антикоагулянтов в плазме крови, а также низкая агрегационная активность тромбоцитов, следствием чего являются высокая проницаемость и хрупкость сосудистой стенки. Эти дети склонны как к повышенной кровоточивости, так и тромбозам из-за быстрого истощения фибринолиза и антикоагулянтов в первые часы и дни жизни [25, 26]. Гипоксические состояния, которые обычно сопровождаются ацидозом и снижением периферической перфузии, могут являться причиной ДВС-синдрома за счет высвобождения тканевого фактора из поврежденных лейкоцитов и клеток эндотелия. Этот механизм играет в данном случае более важную роль, чем тромбоцитарное звено гемостаза или внутренний путь активации свертывания. При гипоксии имеет значение также снижение синтеза факторов свертывания крови печенью из-за ее гипоаэробного состояния. У новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС прослеживается изменение системы гемостаза от гиперкоагуляции до внутричерепных кровоизлияний в связи с переходом в III стадию синдрома ДВС. Инфекционная причина возникновения геморрагического синдрома связана с повышенным разрушением тромбоцитов инфекционными агентами, повышенной адгезией тромбоцитов к эндотелию из-за повреждения последнего, сниженной продукцией тромбоцитов, ретикулоэндотелиальной гиперплазией с секвестрацией, угнетением мегакариоцитарного роста токсинами возбудителя и гиперспленизмом [7, 12, 25]. Установлено, что у новорожденных, приложенных к груди в первые два часа после рождения, уровень витамин К-зависимых прокоагулянтов в среднем на 25 % выше, чем у детей, получивших грудное молоко через 8–10 ч после рождения. При этом раннее первое кормление практически адекватно по профилактическому эффекту введению лекарственных аналогов витамина К [7, 13].

Материнские факторы риска развития геморрагических осложнений в ранний неонатальный период определяются наличием фетопатальной трансфузии, предлежания плаценты, HELLP-синдромом, EPH-гестозом, иммунной тромбоцитопенией у матери и применяемыми лекарственными препаратами (антирев-

матические, противосудорожные, антикоагулянты). HELLP-синдром (H — Hemolysis (гемолиз), EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени), LP — low platelet count (тромбоцитопения) развивается при тяжелой форме гестоза за счет иммунного повреждения эндотелия, гиповолемии и развития синдрома ДВС. При повреждении эндотелия увеличивается агрегация тромбоцитов, что, в свою очередь, способствует вовлечению в патологический процесс фибрина, коллагеновых волокон, системы комплемента, IgG и IgM. Результатом разрушения тромбоцитов является высвобождение тромбоксанов и нарушение равновесия в тромбоксан-простациклиновой системе, генерализованный артериолоспазм с артериальной гипертензией, отёк мозга и судороги. При исследовании системы гемостаза у беременных с поздним гестозом отмечается увеличение потенциалов свертывания крови, концентрации фибриногена и продуктов его деградации, снижение АТ, что создает условия для внутрисосудистого свертывания крови. Исследование сдвигов системы гемостаза у новорожденных от матерей с поздним гестозом выявило нарушение гемокоагуляции в раннем неонатальном периоде: высокий уровень РФМК в плазме, высокую степень поражения эндотелия сосудов, сопровождающегося высвобождением fW, признаки угнетения активности прокоагулянтов как результат угнетения тканевого метаболизма в печени под действием хронической гипоксии и ацидоза [11, 27, 28].

Факторы риска со стороны новорожденного, обуславливающие развитие тромботического синдрома, также можно подразделить на первичные и вторичные. К первичным факторам относят врожденные аномалии или дефицит антикоагулянтов (АТ, протеина С и S), ко вторичным — катетеризацию центральных вен, шок, сепсис, полицитемический синдром, пороки сердца, эксикоз. При катетеризации вен и шоке в развитии тромбозов важную роль играет повреждение эндотелия сосудов, которое сопровождается выделением интерлейкинов, индукторов агрегации тромбоцитов и коагуляционного каскада (адреналина, норадреналина, АДФ и др.). Полицитемический синдром приводит к стазу и формированию высокой агрегационной способности тромбоцитов, что предрасполагает к тромбозам.

К материнским факторам риска развития тромбофилических состояний в ранний неонатальный период можно отнести диабетическую фетопатию и антифосфолипидный синдром (АФС). АФС у матери влечет за собой нару-

шение развития плода. У таких женщин отмечается большая частота рождения недоношенных детей, детей с задержкой внутриутробного развития. У новорожденных от матерей с АФС тяжелее протекает период ранней адаптации, отмечается геморрагический синдром. Кроме того, гемостазиологические и аутоиммунные нарушения у беременных с АФС и проводимая корректирующая терапия могут оказывать влияние на свертывающую систему плода и новорожденного и являться причинами отягощенного течения раннего неонатального периода. При исследовании гемостаза новорожденных, рожденных от матерей с АФС, отмечаются нестабильные разнонаправленные изменения системы гемостаза — как сниженный, так и значительно повышенный коагуляционный потенциал. Фибринолитическая активность крови у этих новорожденных значительно повышена, причем активация фибринолиза, как правило, имеет компенсаторный характер на фоне активации внутрисосудистого свертывания крови [28, 29].

Подводя итог вышеизложенного, следует сказать, что данные о состоянии системы гемостаза в ранний неонатальный период весьма противоречивы и малочисленны. В то же время гемостазиологические нарушения вносят существенный вклад в формирование здоровья ребенка. Все это определяет актуальность гемостазиологических исследований у новорожденных. К основным перспективным направлениям изучения функционирования системы гемостаза в этот период относятся определение референтных возрастных значений и выделение спектра информативных тестов для оценки состояния системы гемостаза новорожденного, установление причинных факторов риска со стороны матери и новорожденного, обуславливающих наличие геморрагического и тромботического синдромов, для разработки прогностических критериев и профилактических мероприятий против нарушения системы гемостаза у новорожденных.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Катарбаев, А. К. Структура причин младенческой и детской смертности / А. К. Катарбаев // Медицинская картотека. — 2003. — № 6 (69). — С. 29–31.
2. Сорокина, З. Х. Сравнительная оценка заболеваемости и ранней неонатальной смертности в субъектах РФ для научного обоснования модели оптимизации помощи новорожденным / З.Х. Сорокина // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 6. — С. 102–108.
3. Крачун, Г. П. Статистический анализ и компьютерное моделирование детской смертности / Г. П. Крачун, Н. Г. Леонова // Информационные технологии и компьютерные системы для медицины. — URL: <http://econf.rae.ru/article/4854>.
4. Mathews, T. J. Infant Mortality Statistics From the 2007 Period / T. J. Mathews, M. F. MacDorman // National Vital Statistics Reports. — 2011. — Vol. 59, № 6. — 31 p.
5. Оценка нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных / Г. Н. Кузьменко [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2009. — № 5. — С. 4–8.
6. Blair, P. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates / P. Blair, R. Flaumenhaft // Blood Reviews. — 2009. — Vol. 23. — P. 177–189.
7. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного / Н. П. Шабалов [и др.] // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 22.
8. Дмитриев, В. В. Практическая коагулология / В. В. Дмитриев. — Мн.: Бел. наука, 2004. — 544 с.
9. Corrigan, J. Neonatal thrombosis and thrombolytic system / J. Corrigan // Am. J. Pediatr. Hematol/Oncol. — 1988. — Vol. 10. — № 1. — P. 83–91.
10. Кобец, Т. В. Курс лекций по детской гематологии / Т. В. Кобец, Г. А. Бассальго. — Симферополь, 2000. — С. 4–12.
11. Hemolytic and Hemorrhagic Disease of the Newborn: educational appliance for practical classes in pediatrician for English-speaking medical students / N. S. Titova [et al.]. — Kharkov: KhSMU, 2005. — 24 p.
12. Патология системы гемостаза у новорожденных. Возможности диагностики и коррекции: учеб. пособие для врачей / А. В. Суворова [и др.] // — Барнаул, 2004. — 36 с.
13. Чупрова, А. В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии / А. В. Чупрова // Бюлл. РАМН. — 2005. — № 4. — С. 13–19.
14. Особенности системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных / И. В. Пикалов [и др.] // Сибирский консилиум. — 2004. — № 4 (34). — С. 14–18.
15. Maturation of the hemostatic system during childhood / M. Andrew [et al.] // Blood. — 1992. — Vol. 80. — P. 1998–2005.
16. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant / M. Andrew [et al.] // Am. J. of Ped. Hemat/Oncol. — 1990. — Vol. 12. — P. 95–104.
17. Третьякова, О. С. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде / О. С. Третьякова // Дитячий лікар. — 2011. — № 1. — С. 26–34.
18. Camet, C. N. Focus on diagnosis: a primer on D-dimer / C. N. Camet, D. L. Yee // Pediatrics in Review. — 2011. — Vol. 32. — P. 31–33.
19. Neonatal and maternal fibrinolysis: Activation at time of birth / C. R. Suarez [et al.] // Am. J. of Hematol. — 2006. — Vol. 19, № 4. — P. 365–372.
20. Haemostasis and thrombosis task force. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis / M. Williams [et al.] // Brit. J. Haematol. — 2002. — Vol. 119, № 2. — P. 295–309.
21. Особенности геморрагического синдрома и системы гемостаза у недоношенных новорожденных детей / Н. Л. Прокопцева [и др.]. — Красноярск, 2002. — С. 43–47.
22. Кузьменко, Г. Н. Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров, В. В. Чемоданов // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: матер. IV Всерос. конф. — М., 2009. — С. 270–271.
23. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates / G. Mitsiakos [et al.] // Thromb. Res. — 2009. — Vol. 124, № 3. — P. 288–291.
24. Neonatal coagulopathy in preterm, small-for-gestational-age infants / S. Hannam [et al.] // Biology of the Neonate. — 2003. — Vol. 83. — P. 177–181.
25. Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 2. — 640 с.
26. Третьякова, М. Б. Особенности агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови и богатой тромбоцитами плазме у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / М. Б. Третьякова // Педиатрия. — 2005. — № 3. — С. 8–11.
27. Hematologic Problems of the Neonate / R. J. Hutchinson [et al.]. — Philadelphia, 2000. — 453 p.
28. Руководство по неонатологии / Д. П. Клоерти, Э. К. Эйхенвальд, Э. Р. Старк; пер. с англ. Т. В. Кончаловской. — 6-е изд. — К.: Фенікс, 2010. — 839 с.
29. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center / А. К.

УДК 611.711:616.1-073.75

**ОСОБЕННОСТИ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПОЗВОНКОВ:  
АНАТОМИЧЕСКИЙ БАЗИС ДЛЯ ЛУЧЕВОГО ДИАГНОСТА  
(обзор литературы)**

**А. Н. Михайлов, А. М. Юрковский, И. А. Гончар, А. Е. Филюстин**

**Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск  
Гомельский государственный медицинский университет  
Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

**Цель исследования:** анализ и систематизация данных по клинической и лучевой анатомии, сосудистым структурам позвоночника.

**Материал исследования:** публикации, содержащие информацию об особенностях васкуляризации позвоночно-двигательных сегментов, размещенные в англоязычных ресурсах PubMed и ряде рецензируемых русскоязычных изданий за период с 1973 по 2011 гг.

**Результаты.** Выделены наиболее важные с клинической точки зрения особенности кровоснабжения позвоночно-двигательных сегментов.

**Заключение.** Своевременное выявление методами лучевой диагностики нарушений артериального притока и венозного оттока на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника и их адекватная интерпретация возможны лишь при очень хорошем знании анатомического базиса.

**Ключевые слова:** клиническая анатомия сосудов позвонков, лучевая диагностика.

**PECULIARITIES OF VERTEBRAE VASCULARISATION:  
ANATOMIC BASIS FOR RADIOLOGISTS  
(literature review)**

**A. N. Mikhailov, A.M.Yurkovskiy, A. A. Gonchar, A. E. Filyustin**

**Belarussian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk  
Gomel State Medical University  
Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

**Aim of research:** To analyze and systematize the data on clinical and radiological anatomy of spinal vascular structures.

**Materials and methods:** articles about peculiar features of vertebrae vascularization on English PubMed site and some Russian-language medical publications from 1973 to 2011.

**Results.** The most important features of vertebrae blood supply have been singled out from clinical point of view.

**Conclusion.** Only a good knowledge of vertebrae vascularisation features makes it possible to give an adequate interpretation to the radiological diagnostics of backbone arterial inflow and venous outflow and timely diagnose their disfunction.

**Key words:** clinical anatomy of vertebrae vessels, radiological diagnostics.

**Введение**

Возникновение синдрома боли в нижней части спины связывают с разнообразными функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1, 2]. При этом в патогенезе неврологических проявлений дистрофических изменений элементов позвоночного столба важную роль играют нарушения, как артериального притока, так и венозного оттока на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника [3, 4]. А потому своевременное выявление методами лучевой диагностики этих изменений и адекватная их интерпретация во многом определяют успех реабилитационных мероприятий. Однако в литературе, рассматривающей различные аспекты лучевой диа-

гностики дистрофических изменений элементов позвоночного столба, информация об особенностях васкуляризации позвоночно-двигательных сегментов представлена в недостаточном объеме, а это, естественно, затрудняет диагностический поиск.

**Цель**

Анализ и систематизация данных по клинической и лучевой анатомии, сосудистых структур позвоночника.

**Материал исследования**

Публикации, содержащие информацию об особенностях васкуляризации позвоночно-двигательных сегментов, размещенные в англоязычных ресурсах PubMed (U. S. National Library of Medicine) и ряде рецензируемых русскоязычных изданий за период с 1973 по 2011 гг.

### Результаты и обсуждение

Источниками кровоснабжения позвонков являются артерии, отходящие непосредственно от аорты либо от ее стволов или крупных артерий. Авторы по-разному группируют эти структуры, однако с точки зрения лучевого диагноста, куда важнее знание их анатомо-топографических особенностей.

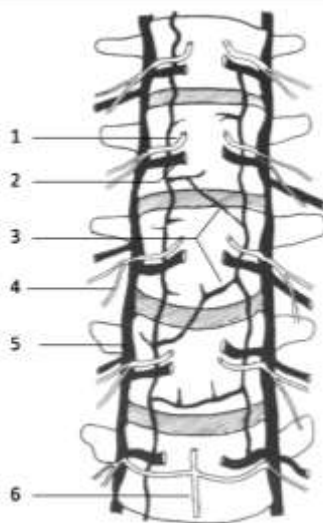
#### Поясничные артерии

Поясничные артерии отходят попарно от дорсальной поверхности аорты на уровне LI-LV [1, 2, 4, 5, 6] и иногда в виде общего ствола, сразу же делящегося на правую и левую ветви [2]. Обычно имеется 4 пары поясничных артерий (в 74 % случаев) и реже — 5 пар (в 26 % случаев) [7]. Пятая поясничная артерия (*a. lumbalis ima*) является ветвью подвздошно-поясничной артерии, точнее срединной крестцовой артерии, являющейся продолжением брюшной аорты (отходит по средней линии у места разделения аорты, хотя может быть и такой же вариант отхождения, как на вышерасположенных позвоночно-двигательных сегментах [2, 6, 7]. Расстояние между срединной крестцовой артерией и дистальной поясничной сегментальной артерией по некоторым данным составляет 1,8 см (при наличии пяти пар поясничных артерий) и 1,4 см — у остальных. Расстояние между остальными четырьмя поясничными артериями колеблется в пределах 2,3–3,2 см [7]. По данным, которые приводит Д. Луза (1973), диаметр поясничных артерий равен в среднем 1,4 мм [6]. По данным М. Arslan с соавт. (2011), данный показатель больше и, более того, зависит от уровня позвоночно-двигательного сегмента: наибольший диаметр отмечен на уровне LIV (в среднем 3,25 мм), а наименьший — на уровне LII (в среднем 2,05 мм). Самое большое расстояние между устьем поясничной артерии

и сухожильной аркой было на уровне LIV (справа — в среднем 40,9 мм, слева — в среднем 31,8 мм) и наименьшее — на уровне LI (справа — в среднем 31,8 мм, слева — в среднем 22,5 мм). Расстояние между анастомотической ветвью и основанием поперечного отростка поясничных позвонков наибольшим было на уровне LIV (справа — в среднем 4,41 мм, слева — в среднем 4,35 мм) и наименьшее — на уровне LI (в среднем 4,04 и 4,08 мм соответственно) [8].

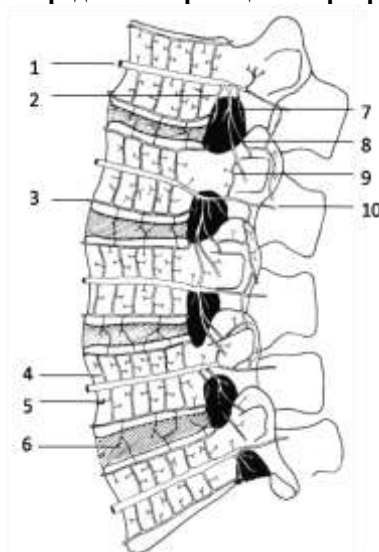
Каждая поясничная артерия идет дорсально, огибая соответствующие тела позвонков (рисунок 1). Располагаются эти артерии на вогнутой поверхности тела позвонка и прикрыты сухожилием поясничной мышцы. При этом правые артерии проходят позади нижней полой вены. По достижении уровня межпозвоночного отверстия артерия делится на несколько ветвей (рисунок 2) [1, 2].

Латеральные ветви проходят через поясничную мышцу и квадратную поясничную мышцу и кровоснабжают переднюю брюшную стенку. Часть сосудов проходит с вентральными и дорсальными ветвями спинномозговых нервов, обеспечивая кровоснабжение паравертебральных мышц. Ориентированные дорсально ветви проходят ниже поперечных отростков перпендикулярно латеральной поверхности межсуставного отдела дуги позвонка и внедряются в мышцы спины (рисунок 2) [1, 5, 9]. Кроме того, дорсальные ветви поясничных артерий кровоснабжают дугоотростчатые суставы, а также формируют сплетения, кровоснабжающие дуги и остистые отростки позвонков [1, 5]. По данным S. Caglar с соавт. (2004), диаметр дорсальной ветви составляет в среднем 2 мм [10].



**Рисунок 1 — Схематичное отображение артерий и вен на уровне поясничного отдела позвоночника в прямой проекции (по N. Bogduk, 2005):**

- 1 — позвоночные артерии; 2 — позвоночные вены; 3 — элементы переднего наружного венозного сплетения; 4 — латеральные ветви позвоночных артерий; 5 — восходящие позвоночные вены; 6 — срединная крестцовая артерия**

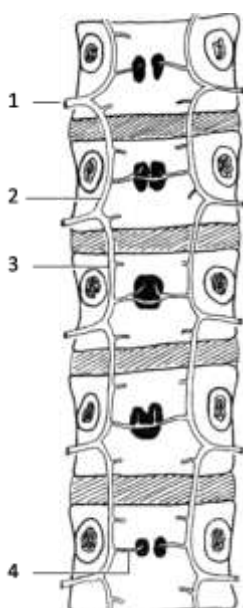


**Рисунок 2 — Схематичное отображение артерий и вен на уровне поясничного отдела позвоночника в боковой проекции (по N. Bogduk, 2005):**  
**1 — поясничная артерия; 2 — передняя ветвь позвоночного канала; 3 — метафизарный анастомоз; 4 — первичная периостальная артерия; 5 — вторичная периостальная артерия; 6 — анастомозы по поверхности межпозвоночного диска; 7 — задняя ветвь позвоночного канала; 8 — ветви, сопровождающие задние ветви спинномозгового нерва; 9 — ветви, сопровождающие переднюю ветвь спинномозгового нерва; 10 — ветви межсуставной части пластинки дуги позвонка**

На уровне межпозвоночного отверстия из поясничной артерии формируются три медиально-направленные ветви: передние спинномозговые, задние спинномозговые и сопровождающие спинномозговые нервы (так называемые «корешковые ветви») [1, 2, 5, 7, 8, 9].

Передняя спинномозговая ветвь имеет диаметр в среднем 1,9 мм [10]. На каждом уровне эта артерия входит в межпозвоночное

отверстие и разветвляется на восходящую и нисходящую ветви [1, 2, 5, 9]. Передняя ветвь пересекает межпозвоночный диск, обходя сверху ножку дуги, и соединяется со спускающейся ветвью от вышерасположенного позвоночно-двигательного сегмента. Таким образом, по задней поверхности тел позвонков формируется серия артериальных аркад (рисунок 3) [1, 2].



**Рисунок 3 — Схематичное отображение артерий на уровне поясничного отдела позвоночника в прямой проекции (по N. Bogduk, 2005):**  
**1 — передняя спинномозговая ветвь поясничной артерии; 2 — восходящая ветвь передней спинномозговой ветви; 3 — нисходящая ветвь передней спинномозговой ветви; 4 — питательные артерии тел позвонков**

Задние спинномозговые ветви формируют аналогичные аркады вдоль пластинки дуги и желтой связки. Вторичные ветви этих аркад переходят в эпидуральный жир, дуральный мешок, в пластинку дуги, где делятся на ветви, идущие к верхним и нижним суставным отросткам, а также входят в основание остистого отростка, продолжаясь далее до его вершины [1, 2].

#### **Вены на уровне поясничного отдела позвоночника**

Р. Д. Синельников и Я. Р. Синельников (1996), описывая вены позвоночного столба, ограничиваются лишь указанием на то, что имеются венозные сплетения на наружной (передние и задние наружные позвоночные сплетения) и на внутренней поверхностях позвоночного столба (передние и задние внутренние позвоночные сплетения) [12]. Более детальное описание вен поясничного отдела позвоночни-

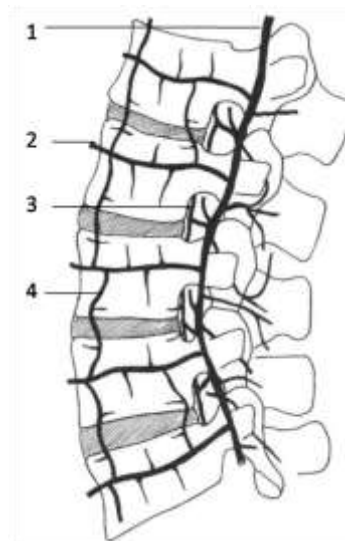
ка дают К. Р. Giles с соавт. (1997) [1] и N. Bogduk (2005) [2] (рисунок 4), при этом они выделяют:

— вены, сопровождающие соответствующие поясничные артерии или как их называют иначе — поясничные вены, впадающие в нижнюю полую вену;

— восходящие поясничные вены, соединяющиеся с поясничными на уровне межпозвоночного отверстия и впадающие каудально в непарную (справа) и полунепарную (слева) вены;

— венозные сплетения, формирующиеся по переднелатеральной поверхности поясничного отдела позвоночника (внутренние передние позвоночные венозные сплетения);

— венозные сплетения, формирующиеся в пределах позвоночного канала и соединяющиеся с восходящими поясничными венами (внутренние задние позвоночные венозные сплетения).



**Рисунок 4 — Схематичное отображение притоков поясничных вен на уровне поясничного отдела позвоночника в боковой проекции (по N. Bogduk, 2005):**  
**1 — восходящая поясничная вена; 2 — поясничная вена; 3 — элементы внутреннего позвоночного венозного сплетения; 4 — элементы переднего наружного позвоночного венозного сплетения**

Заднее наружное сплетение сегментировано по отношению к отдельным позвонкам, тогда как переднее является общим для грудного и поясничного отделов. При этом венозные сплетения более выражены в передней и гораздо меньше, — в задней продольных связках позвоночного столба [13].

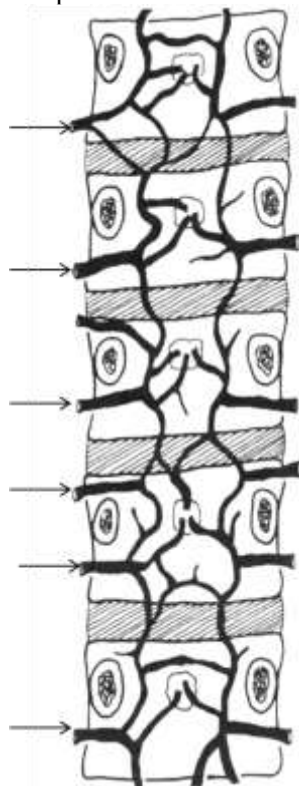
В поясничном отделе вены ориентированы в продольном и косопоперечном направлениях, в задней продольной связке — в поперечном направлении. В предпозвоночной клетчат-

ке имеются густые венозные сети, сообщаемые с венами передней продольной связки и фасции [1, 2]. В предпозвоночной фасции на уровне внутренностных фасций грудного и брюшного отделов имеются венозные образования в виде замкнутых комплексов ячеистых сосудистых полей [13].

В зависимости от местных изменений давления кровь из внутренних позвоночных венозных сплетений может оттекать: по восходящим поясничным венам, по венам в позво-

ночном канале в направлении грудного отдела позвоночника и каудально к крестцовому отделу. А это означает, что объемные поражения в позвоночном канале могут привести к перенаправлению потока в любом из этих направле-

ний, и повышенное внутрибрюшное давление может предотвратить дренаж в восходящие поясничные вены и привести к перенаправлению крови через позвоночный канал к грудным позвоночно-двигательным сегментам [2].



**Рисунок 5** — Схематичное отображение передних внутренних позвоночных венозных сплетений: стрелками обозначены поясничные вены (по N. Bogduk, 2005)

#### **Васкуляризация тел позвонков**

От каждой поясничной артерии отходят около 10–20 восходящих и нисходящих ветвей, именуемых первичными периостальными артериями [11]. Эти сосуды кровоснабжают надкостницу и наиболее удаленные поверхностные участки тела позвонка. Похожие периостальные веточки отходят и от аркад передних спинномозговых артерий, кровоснабжающих заднюю поверхность тела позвонка [2] (рисунки 2 и 6).

В области краниального и каудального отделов тел позвонков конечные ветви первичной периостальной артерии формируют анастомотические кольца, называемые метафизарными анастомозами [11]. Они проходят параллельно краниальным и каудальным поверхностям тел позвонков, покрывая их переднюю и боковую поверхности (рисунки 2 и 6). Передние позвоночные артерии, ветви метафизарных анастомозов и поясничных артерий проникают в тело позвонка. Ветви передних позвоночных артерий, пенетрирующие дорсальную поверхность тел позвонков, называют также питающими артериями тел позвонков [2]. Обычно таких артерий две, реже — одна

[14]. Они делятся на восходящие и нисходящие ветви (рисунок 6), кровоснабжающие центральную часть тела позвонка [11]. Ветви пенетрирующей артерии анастомозируют с так называемыми экваториальными артериями, являющимися ветвями поясничной артерии. Последние прободают переднебоковую поверхность тел позвонков и делятся на восходящие и нисходящие ветви [2].

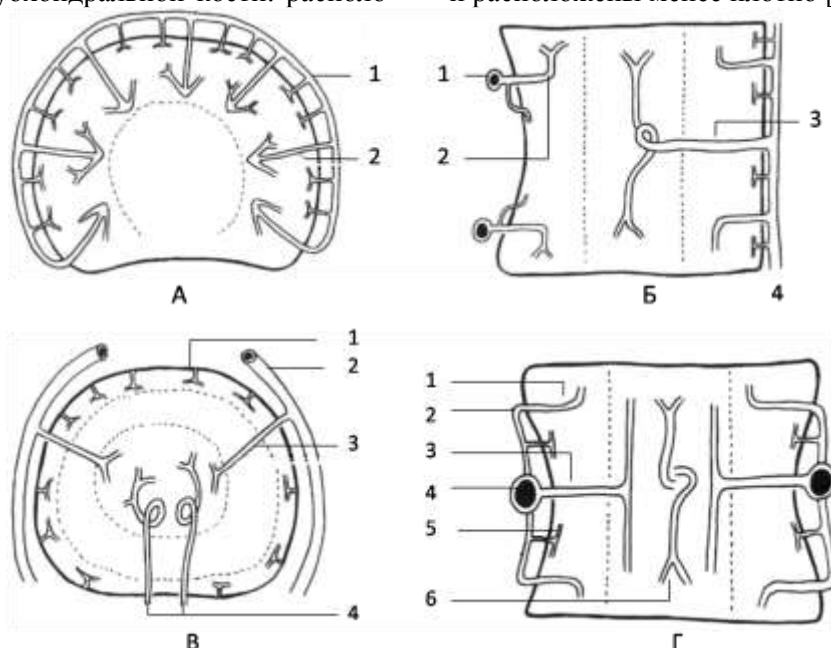
Периферические части краниальных и каудальных краев тел позвонков кровоснабжаются пенетрирующими ветвями метафизарных анастомозов, именуемых метафизарными артериями. Некоторые из них прободают переднюю и боковую поверхности тел позвонков (в их краниальном и каудальном отделах) и формируют зону кровоснабжения в виде клина, вершина которого направлена к центру позвонка [11] (рисунок 6).

Терминальные ветви метафизарных и питающих артерий формируют густые капиллярные сплетения в субхондральной кости (вплоть до хрящевой гиалиновой пластинки) [1, 5, 15]. К сожалению, работ, в которых бы детально рассматривалась морфология этих сплетений у че-



ловека, нам найти не удалось. Однако есть сведения о морфологии этих структур у собак [16]. В частности, в работе H.V. Crock и M. Goldwasser (1984) отмечено наличие различий в строении капилляров в субхондральной кости: располо-

женные вокруг пульпозного ядра имеют своеобразную форму, напоминающую присоски на щупальцах осьминога, а расположенные в пределах фиброзного кольца и устроены попроще, и расположены менее плотно [2, 16].



**Рисунок 6 — Внутрикостные артерии тел поясничных позвонков (по материалам J. F. Ratcliffe, 1980):**

- А — Аксиальный срез (через краниальный либо каудальный отделы тела позвонка):**  
 1 — метафизарные анастомозы; 2 — участки (сектора), кровоснабжаемые метафизарными артериями.  
**Б — Среднесагитальный срез:** 1 — пенетрирующие ветви передних артерий позвоночного канала; 2 — метафизарные артерии; 3 — питающие артерии.  
**В — Аксиальный срез через середину тела позвонка:** 1 — вторичные периостальные артерии; 2 — поясничная артерия; 3 — экваториальная ветвь поясничной артерии; 4 — питающие артерии.  
**Г — Фронтальный срез (через середину тела позвонка):** 1 — метафизарная артерия; 2 — метафизарные анастомозы; 3 — экваториальная артерия; 4 — поясничная артерия; 5 — первичные периостальные артерии; 6 — ветви питательной артерии

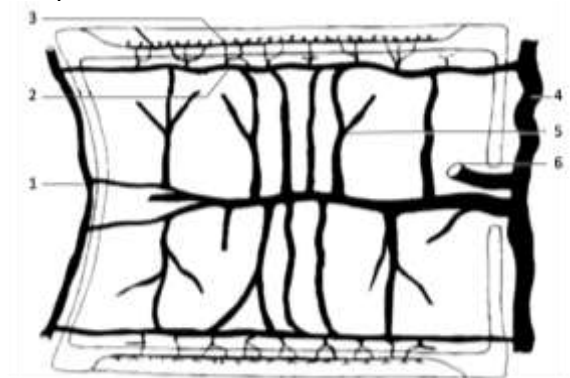
К интраорганным (т. е. венам тела позвонка) относятся вены, расположенные в губчатом и компактном веществе. Они формируют густые многослойные сплетения, которые разделяются костными трабекулами на отдельные сосудистые участки, соответствующие костным ячейкам. Вены седьмого порядка (15–230 мк), отводящие кровь от сплетений костных ячеек, называют выносящими. Из них формируются более крупные (600–900 мк) вены, которые либо самостоятельно выходят на наружные поверхности тела позвонка, либо отводят кровь в базивертебральные вены [12]. Базивертебральные вены, представляющие собой сеть длинных сосудов, ориентированных горизонтально, считаются основными венами [2]. Отток из них идет обычно через один или два более крупных сосуда в переднее внутреннее позвоночное венозное сплетение. Спереди базивертебральные вены соединяются с передним наружным позвоночным венозным сплетением. В телах позвонков базивертебральные ба-

зально-позвоночные вены принимают кровь из притоков, вертикально идущих от краниальной и каудальной половин тел позвонков [1, 2]. В свою очередь с этими сосудами соединяются идущие косо притоки, дренирующие периферийные отделы позвонков. Еще один приток (как дополнение к вертикальным венам) проходит через центральные отделы тела позвонка и участвует в дренировании зоны, предлежащей к замыкательной пластинке [2].

В непосредственной близости к замыкательной пластинке капилляры субхондральной кости впадают в систему мелких вен, лежащих в плоскости границы «диск – кость». Это так называемая субхондральная посткапиллярная венозная сеть. Короткие вертикальные стволы связывают ее с более крупной венозной системой, лежащей между гиалиновой и замыкательной пластинкой, названной H. V. Crock и H. Yoshizawa (1974) горизонтальной субартикулярной венозной коллекторной системой [1, 5].

Вены этой системы формируют радиальный паттерн и сходятся к центру (напротив пульпозного ядра), откуда направляются к центру тела позвонка и формируют вертикальные стволы, проходящие через центральные отделы позвонка, через которые кровь попадает в

систему базивертебральных вен. Отток из периферийной горизонтальной субартикулярной собирающей венозной системы идёт в переднее наружное и переднее внутреннее позвоночные венозные сплетения.



**Рисунок 7** — Схематичное отображение вен тела позвонка (по материалам Н. V. Crock с соавт., 1973):  
1 — переднее наружное позвоночное венозное сплетение; 2 — субхондральная собирающая венозная система;  
3 — субхондральная посткапиллярная венозная сеть; 4 — переднее внутреннее позвоночное венозное сплетение; 5 — базивертебральные вены; 6 — вертикальные вены тела позвонка

### **Васкуляризация межпозвонкового диска**

Относительно васкуляризации межпозвонковых дисков информация крайне противоречива [13]. Впечатление такое, что с уверенностью можно говорить лишь о том, что межпозвонковые диски не получают крупных артериальных ветвей [2]. По крайней мере, инъекционными методами во внутренних отделах фиброзного кольца и в пульпозном ядре кровеносных сосудов не выявлено [13]. Ну, а те сосуды, которые все-таки проникают в диск, являются всего лишь мелкими ветвями метафизарных артерий, анастомозирующих на наружной поверхности фиброзного кольца (рисунок 2). Причем находятся эти веточки в пределах самых периферийных его волокон [17]. Естественно, что в этой ситуации питание диска если и может осуществляться, то только посредством диффузии из двух близко расположенных сосудистых систем: сосудов, расположенных во внешнем кольце, и капиллярных сплетений, находящихся под замыкательной пластинкой [1, 2, 13, 17, 18]. Отсюда и предположение, что от состояния этой сосудистой сети зависит состояние такого важного элемента позвоночно-двигательного сегмента, как межпозвонковый диск [18, 19]. Но проблема в том, что пока не разработаны технологии визуализации этой сосудистой сети *in vivo*. По крайней мере, в ресурсах PubMed какой-либо информации на этот счет нам найти не удалось.

### **Заключение**

Позвоночно-двигательный сегмент, представляющий собой сложный анатомо-функциональный комплекс, состоящий из межпозвонкового

диска, двух смежных позвонков, соответствующих связок, суставов, сосудов и отходящих от спинного мозга спинномозговых нервов, имеет сложную систему васкуляризации, состояние которой во многом предопределяет характер и динамику дистрофических изменений. Адекватная оценка сосудистой системы позвоночно-двигательных сегментов по данным лучевых исследований, а тем более, прогнозирование темпов развития дистрофических процессов невозможны без хорошего знания анатомических особенностей этой системы в этих анатомо-функциональных комплексах.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Giles, G. F. Clinical anatomy and management of low back pain / L. G. F. Giles, K. P. Singer. — Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. — Vol. 1. — P. 3-31, 134-155.
2. Bogduk, N. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum / N. Bogduk. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005. — P. 141-148.
3. Михайлов, В. П. Боль в спине и связанные с ней проблемы / В. П. Михайлов // Хирургия позвоночника. — 2004. — № 1. — С. 110-112.
4. Ситель, А. Б. Мидокалм в комплексном лечении больных с компрессионными синдромами спондилогенных заболеваний / А. Б. Ситель, Е. Б. Тетерина // Украинський ревматологічний журнал. — 2006. — № 1 (23). — С. 49-52.
5. Crock H. V. The blood supply of the lumbar vertebral column / H. V. Crock, H. Yoshizawa // Chn. Orthop. — 1976. — Vol. 115. — P. 6-21.
6. Лужа, Д. Рентгеновская анатомия сосудистой системы / Д. Лужа. — Budapest: Akademiai Kiad, 1973. — P. 224-226.
7. Feller, I. Surgical Anatomy of the Abdominal Aorta / I. Feller, R. T. Woodburn // Ann. Surg. — 1961. — Vol. 154, Supp. 16. — P. 239-252.
8. Surgical view of the lumbar arteries and their branches: an anatomical study / M. Arslan [et al.] // Neurosurgery. — 2011. — Vol. 68. — P. 16-22.
9. Dornmisse, G. F. The Arteries and Veins of the Human Spinal Cord from Birth / G. F. Dornmisse // Edinburgh: Churchill Livingstone, 1975. — 104 p.

10. Extraforaminal Lumbar Arterial Anatomy / S. Caglar [et al.] // Surg. Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 29–33.
11. Ratcliffe, J. The arterial anatomy of the adult human vertebral body a microarteriographic study / J. F. Ratcliffe // J. Anat. — 1980. — Vol. 131, № 1. — P. 57–79.
12. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека: учеб. пособие: в 4 т. / Р. Д. Синельников, Я. П. Синельников. — 2-е изд., стер. — М.: Медицина, 1996. — Т. 2. — С. 370–374.
13. Никонов, С. В. Межпозвоночный диск и его кровоснабжение / С. В. Никонов // Мануальная терапия. — 2008. — № 2, 30. — С. 72–76.
14. Crock, H. V. Observations on the venous drainage of the human vertebral body / H. V. Crock, H. Yoshizawa, S. Kame // J. Bone Joint Surg. — 1973. — Vol. 55B. — P. 528–533.
15. The architecture of internal blood vessels in human fetal vertebral bodies / A. Skawina [et al.] // J. Anat. — 1997. — Vol. 191. — P. 259–267.
16. Crock, H. V. Anatomic studies of the circulation in the region of the vertebral endplate in adult greyhound dogs / H. V. Crock, M. Goldwasser // Spine. — 1984. — Vol. 9, № 7. — P. 702–706.
17. Factors involved in the nutrition of the human intervertebral disc: cellularity and diffusion of glucose in vitro / A. Marouds [et al.] // J. Anat. — 1975. — Vol. 120, № 1. — P. 113–130.
18. Moore, R. J. The vertebral endplate: disc degeneration, disc regeneration / R. J. Moore // Eur. Spine. J. — 2006. — Vol. 15, Suppl. 3. — P. 333–337.
19. Demonstration of vertebral body end plate veins by magnetic resonance imaging // W. R. Saywell [et al.] // Br. J. Radiology. — 1989. — Vol. 62. — P. 290–292.

Поступила 18.10.2011

УДК 616.36-004

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

А. Г. Скуратов, А. Н. Лычиков, Е. В. Воропаев, С. Л. Ачинович, Б. Б. Осипов

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

**Цель исследования:** отработать в эксперименте модели острого и хронического токсического повреждения печени, оценить возможности их использования для изучения процессов регенерации печени и ее коррекции.

**Материалы и методы:** белые крысы-самцы линии Vistar; внутрибрюшинное введение 50 % раствора тетрахлорметана на оливковом масле; внутривенное введение ацетаминофена; морфологические и морфометрические методы.

**Результаты.** В эксперименте получена модель токсического гепатита и цирроза печени. Цирроз печени является постнекротическим и преимущественно мультилобулярным.

**Заключение.** Тетрахлорметановая модель токсического гепатита и цирроза печени может быть использована для воспроизведения данной патологии в эксперименте. Однако она не является оптимальной, так как чувствительность крыс к тетрахлорметану неодинакова, изменения в печени носят обратимый характер после отмены препарата.

**Ключевые слова:** острый токсический гепатит, цирроз печени, тетрахлорметан, ацетаминофен, крысы, экспериментальная модель.

## EXPERIMENTAL MODELING OF TOXIC HEPATIC INJURY

A. G. Skuratov, A. N. Lyzиков, E. V. Voropayev, S. L. Achinovich, B. B. Osipov

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Oncological Clinic

**Objective:** to perfect in experiment models of acute and chronic toxic injuries of liver, to evaluate possibilities of their application to study the processes of liver regeneration and its correction.

**Materials and methods:** white male rats Vistar; intraperitoneal injection of 50 % solution of carbon tetrachloride made on olive oil; intragastric introduction of acetaminophen; morphological and morphometrical methods.

**Results.** The models of toxic hepatitis and hepatic cirrhosis were received in experiment. Hepatic cirrhosis is postnecrotic and mainly multilobular.

**Conclusion.** The carbon tetrachloride model of toxic hepatitis and cirrhosis can be used for reproduction of this pathology in experiment. However it is not optimal as the sensitivity of rats to carbon tetrachloride differs and the changes in liver have reversible character after the preparation cancellation.

**Key words:** acute toxic hepatitis, cirrhosis, carbon tetrachloride, acetaminophen, rats, experimental model.

### Введение

В экономически развитых странах хронические заболевания печени и цирроз печени (ЦП) входят в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в мире умирают 40 млн. человек от цирроза

печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. В странах СНГ цирроз встречается у 1 % населения. Чаще наблюдается у мужчин: соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 3:1. Заболевание может развиваться во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет [1].

Чаще цирроз развивается при длительной интоксикации алкоголем (по разным данным, от 40–50 до 70–80 %) и на фоне вирусных гепатитов В, С и D (30–40 %). Более редкие причины цирроза — болезни желчевыводящих путей, застойная сердечная недостаточность, различные химические и лекарственные интоксикации. Цирроз может развиваться и при наследственных нарушениях обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина), и окклюзионных процессах в системе воротной вены (флебопортальный цирроз). Первичный билиарный цирроз печени возникает без видимой причины. Приблизительно у 10–35 % больных этиология остается неясна [1, 2].

Возрастание медицинской и социальной значимости хронических заболеваний печени требует новых усилий в разработке вопросов этиологии, патогенеза, иммунологии, диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний.

В настоящее время радикальным хирургическим методом лечения циррозов печени является ортотопическая аллотрансплантация печени (С. В. Готье и соавт., 2005). Однако ее техническая сложность, дефицит донорских органов, высокая стоимость лечения ограничивают широкое внедрение этой операции в клиническую практику и стимулируют поиск новых доступных методов лечения [3]. Поэтому воспроизведение в эксперименте на животных моделей гепатита и цирроза печени, близких к клиническим условиям, все еще необходимо [4]. Экспериментальные модели позволяют дать комплексную оценку и разработать методы адекватной коррекции печеночной недостаточности, что не всегда возможно в клинических исследованиях.

Печеночную недостаточность у модельных животных можно вызвать различными способами. К их числу относятся: 1) хирургические способы — гепатэктомия и перевязка сосудов; 2) токсическое поражение печени (тетрахлорметан, тиацетамид, дипин и др.); 3) специальные диеты (холин-дефицитная и др.); 4) сочетание гепатотоксинов с гепатоканцерогенами, подавляющими пролиферацию гепатоцитов; 5) сочетание ретрорсина (ДНК-связывающий пирролизидиновый алкалоид) с гепатэктомией; 6) генетические модели. [5–10].

Среди токсических моделей широкое распространение получила модель ЦП, индуцированного тетрахлорметаном ( $CCl_4$ , четыреххлористый углерод). При данной модели развитие фиброза связано с активацией цитохром Р450-зависимой монооксидазы, расположенной в гладкой эндоплазматической сети перивенулярных гепатоцитов, и с продукцией ими реактивных видов кислорода. Кроме того, сенсбилизация макрофагов способствует выработке

провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Несмотря на то, что эти нарушения при прекращении действия токсина обратимы, длительное его применение может привести к формированию ЦП. Данная методика используется для крыс, мышей и кроликов. Наиболее эффективными способами введения препарата являются пероральный, интраперитонеальный или ингаляционный. Через 12–15 недель после начала эксперимента у 30–60 % животных формируется микронодулярный ЦП с портальной гипертензией, портосистемным шунтированием и гипердинамической циркуляцией, через 16 нед появляются признаки варикозного расширения вен пищевода, а к 20 неделе развивается асцит [11, 12].

Однако в литературных источниках описаны противоречивые данные о предпочтении той или иной модели токсического повреждения печени. Указываются недостатки и преимущества различных моделей [13, 14].

#### **Цель**

Отработать в эксперименте модель острого и хронического повреждения печени, индуцированного тетрахлорметаном, изучить морфологические изменения в органах, оценить возможности использования этой модели для изучения процессов регенерации печени и ее коррекции.

#### **Материал и методы**

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

Моделирование токсического гепатита у белых крыс-самцов линии Вистар массой 200 г проводили путем внутрибрюшинного введения 50 % раствора  $CCl_4$  на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю. Для потенцирования развития цирроза печени вместо питьевой воды давали 10 % раствор этилового спирта. У линейных крыс вызывали острый гепатит введением  $CCl_4$  в 50 % растворе на оливковом масле внутрибрюшинно однократно в дозе 1 мл/кг, во второй модели использовали парацетамол (ацетаминофен, ААФ) — в желудок однократно в дозе 1000 мг/кг. На 2, 20,

40, 60 день животных выводили из эксперимента и изучали общую морфологическую и морфометрическую картину органов [5]. Кусочки органов фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафиновые блоки по стандартной методике. Депарафинированные срезы печени окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону, после чего изучали общую морфологическую картину органа. Подсчитывали митотический индекс (МИ) для определения активности клеточной регенерации и индекс двуядерных гепатоцитов (ИДГ) для оценки степени внутриклеточной регенерации и ацитокинетической активности. Для оценки выраженности метаболических процессов, связанных с делением клеток, определяли диаметр ядер. Морфометрические исследования выполнялись с помо-

щью аппаратно-системного комплекса Nikon Eclipse E200 с программой MorphoTest. Площадь поля зрения при увеличении  $\times 400$  составила 211471  $\mu\text{м}^2$ .

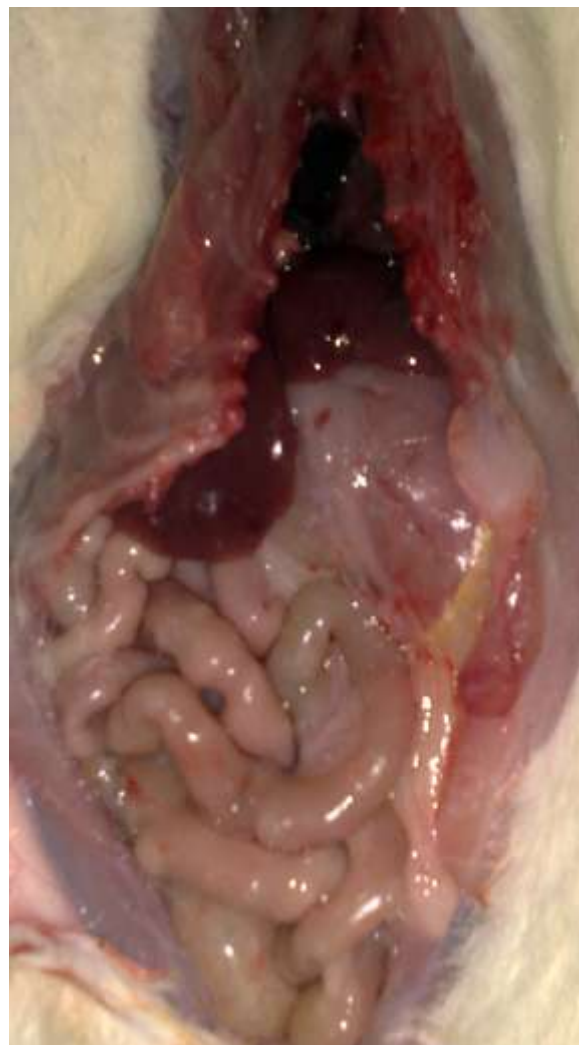
#### **Результаты и обсуждение**

Тетрахлорметановый острый токсический гепатит (ОТГ) характеризовался развитием колликвационного некроза, белковой и жировой дистрофии гепатоцитов, локализованных преимущественно в центральной зоне печеночной дольки, где максимальна активность зависимых от цитохрома Р-450 монооксигеназ и преобладает продукция повреждающих метаболитов гепатотоксина.

Макроскопически печень увеличена в размерах, уплотнена, край закруглен (рисунок 1А). При модели с парацетамолом гепатомегалии не наблюдалось (рисунок 1Б).



А

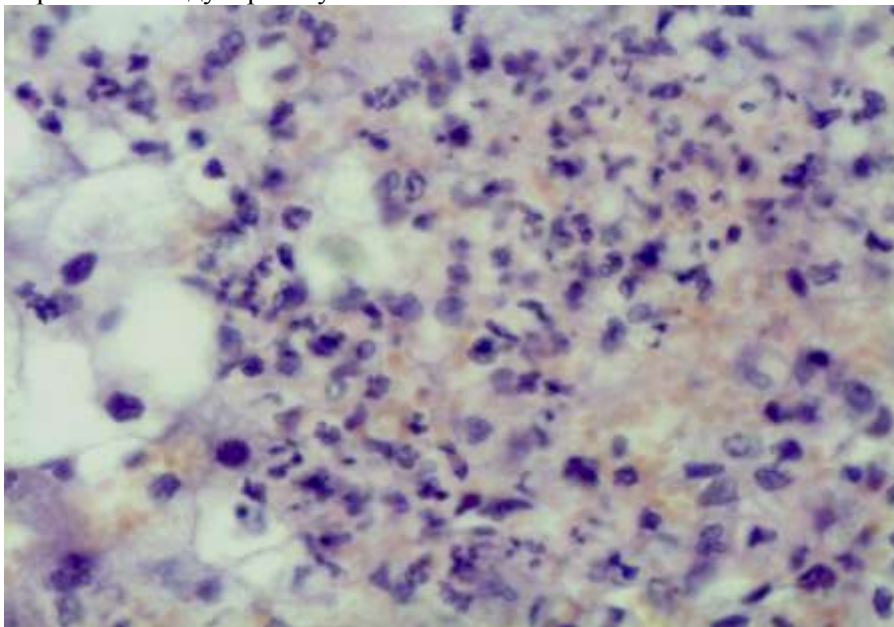


Б

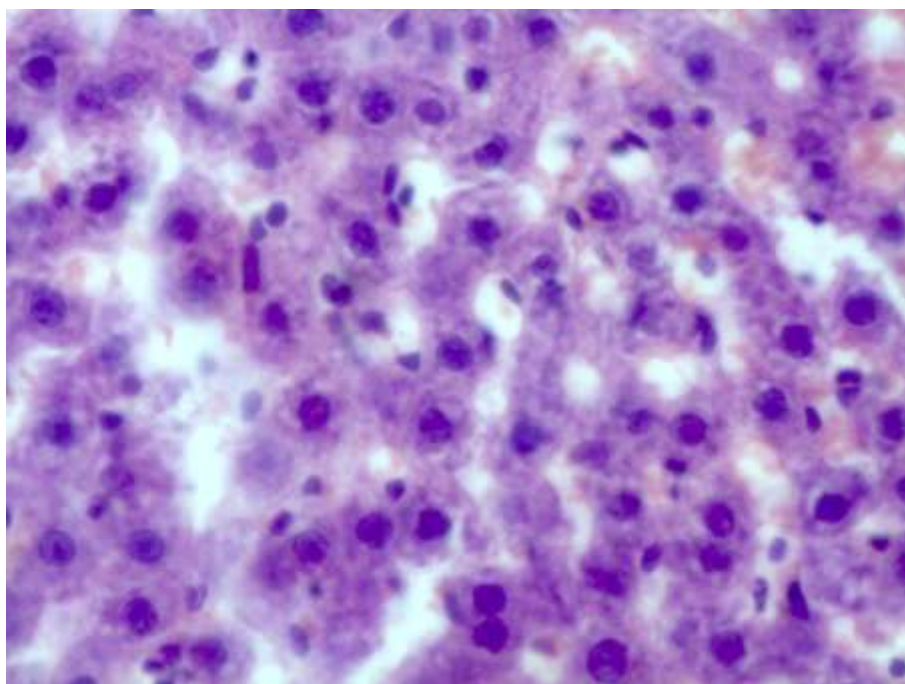
**Рисунок 1 — Фотография брюшной полости при моделировании острого токсического гепатита у крысы: А — тетрахлорметан, Б — парацетамол**

При ОТГ определялись деструкция, растворение и распад печеночных клеток, особенно резко выраженные в центральных отделах долек. Клеточная пролиферативная и инфильтративная реакция выражена слабо. Определяется также отек долек, связанный с токсическим повреждением стенок капилляров. Местами отек умеренно выражен и ведет к расширению пространств между трабекулами и

капиллярами (пространств Диссе), местами отек более выражен и проявляется дискомплексацией печеночных клеток: нарушением связи и образованием щелевидных пространств между отдельными клеточными элементами, составляющих трабекулу, в результате чего стирается нормальная архитектоника печени (рисунки 2, 3).



**Рисунок 2 — Ткань печени крысы при ОТГ (тетрахлорметан): деструкция гепатоцитов в центральных отделах долек, инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, жировая дистрофия гепатоцитов.× 400. Окраска гематоксилин-эозин**



**Рисунок 3 — Ткань печени крысы при ОТГ (ацетаминофен): моноцеллюлярные и фокальные некрозы гепатоцитов, инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, жировая и гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов.× 400. Окраска гематоксилин-эозин**

Через 20 дней введения тетрахлорметана в ткани печени крысы определялись:

- 1) жировой гепатоз и центролобулярные некрозы;
- 2) центролобулярные кровотоечения и клеточная инфильтрация;
- 3) гистиоцитарная инфильтрация в очагах некрозов;
- 4) разрушение центров части долек с разрастанием соединительной ткани;

- 5) регенерация печеночных клеток;
- 6) аутолитические изменения, закупорка мелких желчных протоков желчными тромбами чередуются с пролиферацией мелких желчных протоков.

Наблюдались фиброзные изменения (рисунок 4). Так, площадь фиброза в печени контрольной крысы составила  $49 \text{ мкм}^2$ , а в ткани печени опытной крысы —  $294 \text{ мкм}^2$ .

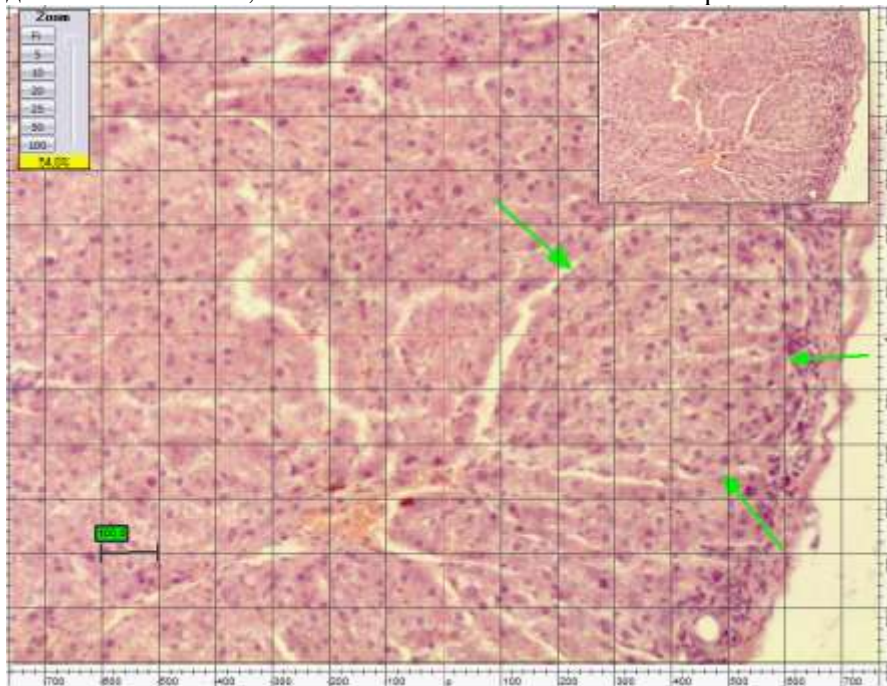
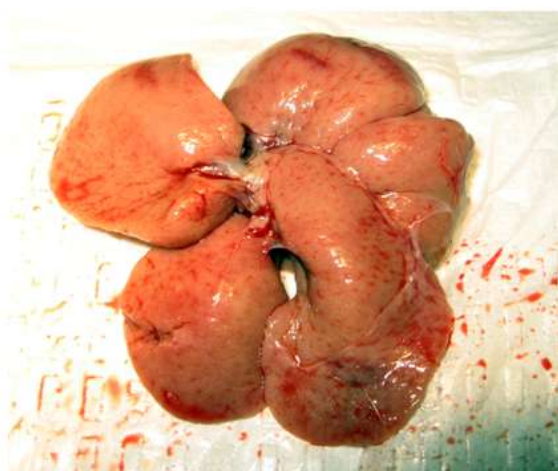


Рисунок 4 — Ткань печени крысы через 20 дней после введения тетрахлорметана: фиброзные изменения в строме с тенденцией к формированию ложных долек (указано стрелками)  $\times 100$ . Окраска гематоксилин-эозин

Через 60 дней введения тетрахлорметана у крыс развился цирроз печени (ЦП). Однако

изменения в печени у разных крыс носили неодинаковый характер (рисунок 5).



А



Б

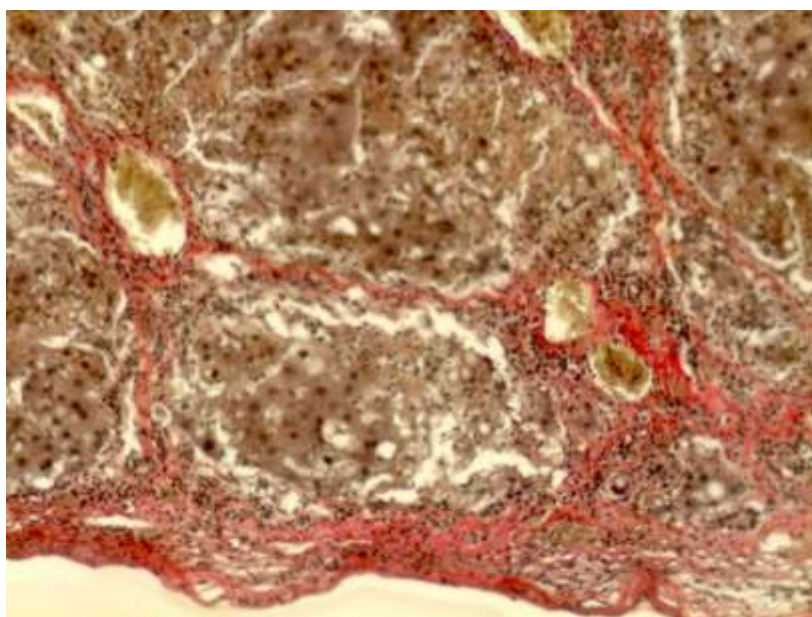
Рисунок 5 – Фотография печени крысы через 60 дней введения тетрахлорметана: А — Крыса № 1: печень увеличена, мелкобугристая, уплотнена, край закруглен; Б — Крыса № 2: печень уменьшена, крупнобугристая, плотная, имеются признаки

портальной гипертензии (асцит, спленомегалия)

Таким образом, можно говорить о различной чувствительности крыс к тетрахлорметану.

При микроскопическом исследовании отмечено: вокруг просвета центральной вены располагается неокрашенный круглый светлый участок большего или меньшего радиуса с разбросанными по нему ретикулярными элементами, клетками инфильтрата и отдельными мелкими группами уцелевших, часто гипертрофированных и регенерирующих клеток паренхимы печени. Этот светлый круг окаймляется прослойкой сохранившихся периферических отрезков печеночных трабекул, еще не потерявших своего радиального расположения. Между печеночными дольками определяются разрастания соединительнотканых волокон. В местах, где периферические части печеночных трабекул подверглись гибели, видны пролиферирующие желчные ходы, проникающие в область бывшей дольки. Печеночные клетки главным образом на периферии долек формируют фокусы узловой гипер-

плазии, не имеющие правильно сконструированной кровеносной и желчевыводящей систем, беспорядочно располагаются среди соединительной ткани и формируют цирротическую печень. При этом паренхима представлена ложными дольками равномерной величины, разделенными прослойками соединительной ткани — септами. В септах — инфильтрация из полиморфно-ядерных лейкоцитов с примесью гистиоцитов и отдельных лимфоцитов и пролиферация желчных протоков. В ложных дольках отсутствует балочное строение, характерна жировая дистрофия гепатоцитов. Цирроз является постнекротическим и преимущественно мультилобулярным, при этом определяется полное нарушение пластинчатого строения долек и формируются очень мелкие узелки, лежащие среди фиброзной ткани. Некроз, приведший к циррозу, чаще начинается централобулярно и распространяется от центра дольки к ее периферии, встречаются также мостовидные некрозы (рисунок 6).



**Рисунок 6 — Ткань печени крысы № 2 при постнекротическом циррозе: формирование мультилобулярных ложных долек, разделенных полями соединительной ткани, перичеллюлярный и централобулярный фиброз, жировая дистрофия гепатоцитов. × 100. Окраска по Ван-Гизон**

Для определения активности клеточной регенерации был рассчитан митотический индекс (МИ), а для оценки степени внутриклеточной регенерации и ацитокинетической активности — индекс двуядерных гепатоцитов

(ИДГ). Для оценки выраженности метаболических процессов, связанных с делением клеток, определяли диаметр ядер (ДЯ), а в ядрах, имеющих овальную и неправильную форму, измеряли наибольший диаметр (таблица 1).

Таблица 1 — Изменения в ядрах клеток печени

Группы	МИ (М ± σ)	ИДГ (М ± σ)	ДЯ (М ± σ)
--------	------------	-------------	------------



ОТГ CCl <sub>4</sub>	3,4 ± 0,48	114,46 ± 11,69	16,96 ± 4,78
ОТГ AAF	1,1 ± 0,12	80,56 ± 6,59	14,7 ± 3,48
CCl <sub>4</sub> 20 дней	2,9 ± 0,74	65,4 ± 7,1	14,24 ± 1,86
CCl <sub>4</sub> 40 дней	1,6 ± 0,35	66,48 ± 7,61	13,04 ± 5,18
ЦП 60 дней	1,9 ± 0,25	91,04 ± 8,5	18,56 ± 3,12
Контроль	1,7 ± 0,46	115,8 ± 12,6	8,15 ± 0,66
Достоверность различия (значение p, однофакторный дисперсионный анализ)	< 0,05	< 0,05	< 0,05

*Примечание.* МИ — митотический индекс (%); ИДГ — индекс двуядерных гепатоцитов (%); ДЯ — диаметр ядер (мкм)

Таким образом, активность клеточной регенерации была наиболее выраженной при ОТГ в модели с тетрахлорметаном, снижалась к 40 дню и далее. Внутриклеточная регенерация имела тенденцию к снижению к 20–40 дню, а к 60 суткам снова повышалась. Диаметр ядер гепатоцитов на протяжении всего опыта был статистически значимо больше, чем у контрольной крысы.

При оценке фиброзных изменений по индексу хронизации было отмечено, что уже к 20 суткам эксперимента в печени крыс развивались фиброзные изменения I степени хронизации, а к 40–60 суткам имела место III–IV степень хронизации фиброзных изменений. У контрольных крыс и в модели ОТГ фиброзные изменения не обнаружены.

#### Выводы

1. Токсическое повреждение печени развиваются при введении лабораторным животным тетрахлорметана. Изменения в печени происходят быстрее при внутрибрюшинном введении препарата: острый токсический гепатит — через 2 суток, цирроз печени — через 2 месяца. Гепатотропное действие тетрахлорметана потенцируется пероральным назначением 10 % раствора этилового спирта вместо питьевой воды.

2. Цирроз печени является постнекротическим и преимущественно мультилобулярным. Некроз, приведший к циррозу, чаще начинается централобулярно и распространяется от центра доли к ее периферии, встречаются также мостовидные некрозы.

3. Несмотря на гепатотропность тетрахлорметан оказывает токсическое влияние и на другие органы: выявлены дистрофические изменения в почках, миокарде, легких, головном мозге.

4. Данная экспериментальная модель цирроза печени не является оптимальной, поскольку чувствительность крыс к тетрахлорметану неодинакова, изменения в печени развиваются различной степени выраженности и имеют обратимый характер после отмены препарата, что нарушает однородность опыта при

изучении процессов регенерации поврежденной печени и разработке способов ее коррекции.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Садовникова, И. И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения / И. И. Садовникова // РМЖ. — 2003. — Т. 5. — № 2. — С. 32–38.
2. Белякин, С. А. Смертность от цирроза печени как индикатор уровня потребления алкоголя в популяции / С. А. Белякин, А. Н. Бобров // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2009. — Т. 3. — С. 189–194.
3. Долгих, М. С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток / М. С. Долгих // Биомедицинская химия. — 2008. — Т. 54, Вып. 4. — С. 376–391.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. член-корр. РАМН проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
5. Constandinou, C. Modeling liver fibrosis in rodents / C. Constandinou, N. Henderson, J. P. Iredale // Methods Mol Med. — 2005. — Vol. 117. — С. 237–250.
6. Abalde, J. G. Animal model of portal hypertension / J. G. Abalde, M. Pasarin, J. C. Garcia-Pagan // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 41. — P. 6577–6584.
7. Hayashi, H. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models / H. Hayashi, T. Sakai // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. — 2011. — Vol. 300(5). — С. 729–738.
8. Лопухин, Ю. М. Экспериментальная хирургия / Ю. М. Лопухин. — М.: Медицина, 1971. — 344 с.
9. A stable model of cirrhotic portal hypertension in the rat: thioacetamide revisited / W. Laleman [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 36, № 4. — P. 242–249.
10. Evaluation of different models of experimentally induced liver cirrhosis for MRI research with correlation to histopathologic findings / V. Kreft [et al.] // Invest. Radiol. — 1999. — Vol. 34, № 5. — P. 360–366.
11. Jiang, Y. Changes in the gene expression associated with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis persist after cessation of dosing in mice / Y. Jiang [et al.] // Toxicol. Sci. — 2004. — Vol. 79, № 2. — P. 404–410.
12. Jimenez, W. Carbon tetrachloride induced cirrhosis in rats: a useful tool for investigating the pathogenesis of ascites in chronic liver disease / W. Jimenez, J. Claria, V. Arroyo // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1992. — № 7. — С. 9097.
13. Mullen, K. D. Problems with animal models of chronic liver disease: suggestions for improvement in standardization / K. D. Mullen, A. J. McCullough // Hepatology. — 1989. — № 9. — P. 500–503.
14. Tu, C. T. Antifibrotic activity of rofecoxib in vivo is associated with reduced portal hypertension in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury / C. T. Tu, J. S. Guo, M. Wang // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22, № 6. — P. 877–884.
15. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 383 с.

Поступила 02.02.2012

УДК 616-079:575

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕНОДИАГНОСТИКИ В МЕДИЦИНЕ

**Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев, Е. В. Серикова**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Фундаментальные исследования в генетике обеспечивают прогресс медицины. Генетический подход позволяет приблизиться к пониманию биологической сущности заболеваний, а получаемые при таком подходе данные создают базу для дальнейшего развития теоретической, клинической и профилактической медицины. Молекулярно-генетические методы в диагностике болезней сегодня — это большая и разнообразная группа методов, предназначенных для выявления полиморфизмов в структуре гена.

Значимость молекулярной диагностики для медицины очевидна: это раннее выявление болезни и лечение препаратами, которые считаются безопасными и эффективными на основании молекулярной диагностики; интеграция молекулярной диагностики и терапии; мониторинг лечения и определение прогноза.

Ключевые слова: генодиагностика, молекулярная биология, ПЦР, биочипы.

### **PROSPECTS OF THE APPLICATION OF GENE DIAGNOSTICS IN MEDICINE**

**N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev, E. V. Serikova**

**Gomel State Medical University**

Basic researches in genetics provide progress of medicine. The genetic approach allows get closer to understanding of biological essence of diseases, and data obtained at such approach create base for the further development of theoretical, clinical and preventive medicine. Molecular-genetic methods in diagnostics of illnesses today is a big and various group of methods of the variations intended for revealing in structure of a gene. The importance of molecular diagnostics is obvious to medicine is both early revealing of illness and choice of adequate treatment; treatment by a preparation which is considered safe and effective on the basis of molecular diagnostics; integration of molecular diagnostics and therapy; monitoring of treatment and definition of the forecast.

Key words: gene diagnostics, molecular biology, PCR, biochips.

#### **Введение**

Прогресс медицины обеспечивается фундаментальными разработками, среди которых на одном из первых мест находятся генетические исследования. Молекулярная диагностика — активно развивающаяся область медицины, в основе которой лежит понимание механизмов развития заболеваний на молекулярном уровне. В геноме человека насчитывается большое количество различных генов, и изменения в их структуре или регуляции синтеза белка могут приводить к появлению и развитию болезни. Генетические факторы являются не модифицируемыми факторами риска заболеваний, а генотип человека не меняется в течение жизни, и использование методов молекулярной диагностики позволяет выявлять наследственные заболевания на любой стадии развития организма, в том числе и до рождения (пренатальная диагностика). Впервые диагноз «Гемофилия» был поставлен еще до рождения ребенка в 1989 г. в Санкт-Петербурге, в Институте акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта. Затем пренатальная диагностика позволила выявить такие тяжелейшие генные патологии, как муковисцидоз, миодистрофия Дюшена, фенилкетонурия, синдром ломкой Х-хромосомы. Сейчас известны гены наиболее частых (около 320) и сравнительно редких (около 170) наследственных болезней. Для многих болезней с поздним началом (хорея Гентингтона, миотоническая дистрофия) доклиническая диагностика предрасположенности является по

существу предсказывающей. При многих генных болезнях расшифрованы нарушения в звеньях обмена веществ, по которым развивается наследственно обусловленный патологический процесс, начиная от аномального генного продукта и заканчивая клинической картиной на уровне метаболических и внутриклеточных процессов. Исследования часто проводят лишь для подтверждения уже установленного диагноза. В этих случаях задача исследования — установить корреляцию между генотипом и фенотипом, то есть на основании мутации предсказать тяжесть заболевания. Методы молекулярной диагностики позволяют выявить не только гены наследственных болезней, но и гены предрасположенности к тому или иному заболеванию. Среди болезней, вызванных наличием в геноме генов предрасположенности, различают заболевания с поздним началом, которые генетически могут быть обнаружены уже при рождении ребенка, однако видимые симптомы развиваются в более позднем возрасте: рак молочной железы, хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера, семейный полипозный рак толстого кишечника, ряд нейродегенеративных заболеваний и мультифакториальные болезни, которые также определяются при рождении, но проявляются только при неблагоприятных внешних факторах: сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, онкологические заболевания. Одной из задач генодиагностики является изучение на молекулярном уровне причин возникновения инфекций и механизмов их развития. Основу генодиагностики инфекционных болезней

составляют молекулярные методы исследований, направленные на обнаружение генетического материала возбудителей инфекций: бактерий, вирусов, паразитарных агентов, простейших, риккетсий. Преимущество генодиагностики заключается в том, что она дает возможность выявить склонность к тому или иному заболеванию задолго до его клинических проявлений, вовремя принять профилактические меры, предотвратив его развитие или облегчив его течение, и с учетом индивидуальных особенностей применять терапию.

### **Цель**

Обзор современного состояния генодиагностики и сфер ее применения, недоступных при использовании классических методов.

### **Материалы и методы**

Представлен обзор научных источников по вопросам использования молекулярной биологии в медицине.

### **Результаты и обсуждение**

С началом XXI в. биологические науки и медицина вступили в новую эру, отличительной чертой которой является использование генетических технологий, необходимых для понимания структурно-функциональной организации генов человека в норме и при патологии. Суть этих технологий состоит в проведении манипуляций с наследственными структурами на молекулярном, геномном, хромосомном и геномном уровнях. Молекулярно-генетические методы позволяют диагностировать самые сложные перестройки, выявлять мутации на уровне замены или делеции одного нуклеотида в делящихся и неделящихся клетках; выявлять причину и формировать представление о патогенезе заболеваний, а также более полно изучать клинические проявления разных форм патологии.

В настоящее время лабораторная диагностика наследственных болезней осуществляется на следующих уровнях организации и функционирования генома: выявление этиологического звена на основе характеристики хромосомного набора или на уровне ДНК (генные мутации); идентификация первичного продукта гена биохимическими или иммунохимическими методами; регистрация специфических метаболитов измененного обмена (фенотипический уровень) [1].

Генодиагностика — это относительно новый раздел диагностики, который позволяет обнаруживать гены или последовательности нуклеиновой кислоты, специфичные для определенного заболевания или вида возбудителя инфекционного заболевания, и ее место в современной медицине обусловлено несколькими моментами: точностью диагностики на уровне первичного звена; широким диапазоном возможностей (подтверждающая, доклиническая, пренатальная диагностика заболева-

ний); возможностью широкого применения в скрининговых программах; малым количеством биологического материала [2].

Главный итог генетических исследований для медицины — создание генетических технологий, которые обеспечили принципиально новые подходы к диагностике и лечению болезней. Методы генодиагностики широко востребованы в теоретических (расшифровка явлений генетической гетерогенности наследственных болезней; выяснение причин клинического полиморфизма наследственных болезней; раскрытие природы болезней с наследственной предрасположенностью), клинических (подтверждающая диагностика наследственных болезней; пренатальная и предимплантационная диагностика; диагностика гетерозиготного носительства; пресимптоматическая (предсказательная) генодиагностика; диагностика фармакогенетических реакций) и профилактических (диагностика инфекционных болезней и носительства инфекционных агентов; диагностика экогенетических вариантов предрасположенности; мониторинг влияния окружающей среды на наследственность человека) областях медицины [2].

В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик опубликовали работу, посвященную структуре ДНК, в которой указывалось, что основной принцип, лежащий в основе живой материи — принцип комплементарности [3, 4]. Однонитевая цепь ДНК взаимодействует только с цепью ДНК, обладающей комплементарной последовательностью, и образует комплекс из двух нитей [5, 6]. Этот принцип широко и успешно используется для решения различных научных проблем, в том числе для идентификации патогенных микроорганизмов.

Однако метод генодиагностики, основанный на реакции гибридизации ДНК с ДНК, не отличается высокой чувствительностью и малоинформативен при диагностике инфекционных состояний.

Следующим шагом молекулярной биологии было создание способа исследования, получившего название «полимеразной цепной реакции» (ПЦР) [7]. Принцип ПЦР был описан в 1983 г. К. Мюллисом — американским биохимиком фирмы «Cetus» [3, 5, 7], за что ему в 1993 году была присуждена Нобелевская премия в области химии. В основе метода лежит многократное копирование (амплификация) с помощью фермента ДНК-полимеразы определенного фрагмента ДНК по принципу комплементарности, который является маркерным для заболевания или данного вида инфекционного возбудителя и позволяет обнаружить несколько специфических молекул ДНК в присутствии миллионов других молекул [8]. Особенно бурное развитие ПЦР получила благодаря международной программе «Геном человека». Были

созданы современные лазерные технологии секвенирования (расшифровки нуклеотидных последовательностей ДНК). Это в свою очередь способствовало значительному росту информационных баз данных, содержащих последовательности ДНК. В настоящее время предложены различные модификации ПЦР, показана возможность создания тест-систем для обнаружения микроорганизмов, выявления точечных мутаций [9, 10].

Существуют качественный и количественный варианты ПЦР. Качественную ПЦР можно использовать в следующих случаях: диагностика инфекционных заболеваний, вызванных безусловными патогенами; выявление инфекционных агентов перед проведением количественной ПЦР; диагностика онкологических заболеваний; диагностика генетических заболеваний; идентификация личности; скрининг генетически модифицированных источников пищи.

Создание новых технологий позволило перейти на качественно новый уровень — количественную ПЦР. В настоящее время наиболее перспективным представляется метод ПЦР в реальном времени (англ. Real-Time PCR). Сущность метода заключается в исследовании накопления продуктов амплификации с помощью специального прибора без последующего электрофореза. Так как кинетика накопления продуктов амплификации связана с исходным количеством матрицы, это дает возможность точно оценить ее количество. Отличительными чертами данного метода является возможность количественного определения ДНК/РНК инфекционных агентов в исследуемом материале, отсутствие стадии электрофореза, менее строгие требования к организации ПЦР-лаборатории, автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов. Отсутствие стадии электрофореза позволяет минимизировать риск контаминации продуктами ПЦР и таким образом уменьшить число ложноположительных результатов. При детекции различных вариантов мутаций при анализе структуры ДНК расшифровка ее последовательности остается методом золотого стандарта в области ДНК-анализа [11–13].

Перспективными направлениями практического использования диагностики, основанной на использовании принципов ПЦР, являются: ДНК-диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований; изучение генетической основы заболеваний, возможность диагностирования и начала лечения болезни до появления ее симптомов; идентификация личности: судебная медицина, криминалистика; трансплантация органов и тканей; определение отцовства; диагностика патогенов в пище [8]. ПЦР также используется для постановки и (или) подтверждения диагноза, контроля терапии в аку-

шерско-гинекологической практике, неонатологии, педиатрии, урологии, венерологии, нефрологии, гепатологии, пульмонологии, офтальмологии, неврологии, фтизиатрии, для диагностики инфекционных заболеваний.

ПЦР возникла гораздо позже методов, основанных на микробиологических и иммунологических принципах, и имеет принципиальное преимущество перед культуральными методами. Диагностические возможности ПЦР не ограничиваются способностью микроорганизма расти на искусственных средах или в культуре клеток, поэтому основное преимущество ПЦР перед культуральными методами состоит не только в чувствительности ПЦР (так как чувствительность этих методов является сопоставимой), а в способности идентифицировать, определять свойства и работать с большим количеством различных микроорганизмов, которые не удастся по тем или иным причинам определять культуральными методами. Метод ПЦР обладает высокой чувствительностью, дающей возможность обнаруживать единичные бактериальные клетки или вирусные частицы. Преимущество диагностики, основанной на использовании ПЦР, перед золотым стандартом, которым считается культивирование микроорганизмов, состоит в следующем: более высокая частота обнаружения микроба, время обнаружения возбудителя составляет 4–5 часов; определение возбудителей в образцах, взятых неинвазивным путем, например, в порциях мочи (хламидий) [7, 8].

В настоящее время идет активное внедрение генодиагностики в медицину для установления причин инфекционных заболеваний, а также механизмов, путей и факторов их передачи. Спектр инфекционных заболеваний, которые можно успешно диагностировать с помощью ПЦР, довольно широк: подавляющее большинство известных бактериальных, вирусных, протозойных, грибковых и паразитарных инфекций. При ВИЧ-инфекции использование ПЦР позволяет выявлять инфекцию на ранних ее этапах, до сероконверсии, что очень важно при проверке переливаемой крови. Наиболее актуальным является изучение вирусных гепатитов (А, В, С, D), инфекций мочеполовых органов (герпес, цитомегаловирусная инфекция, вирус папилломы человека, хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, микоплазмоз, гонорея, сифилис), кишечных инфекций (сальмонеллез, дизентерия, энтеро- и ротавирусные), заболевания нервной системы (герпетический, энтеровирусный, Западно-Нильский и клещевой энцефалиты, серозные менингиты) [14]. Ранняя исчерпывающая полная диагностика создает предпосылки для проведения проти-

возвездических и профилактических мероприятий.

Обсуждая возможности ПЦР, необходимо рассмотреть использование этого метода для преодоления трудностей, возникающих при диагностике возбудителей инфекционных заболеваний с характерным дрейфом поверхностных антигенов. Многие патогенные бактерии, такие как гонококки, менингококки, боррелии, микоплазмы противостоят иммунной системе организма хозяина, поскольку постоянно изменяют антигенную структуру поверхностных детерминант, способных индуцировать протективный иммунный ответ. Молекулярный механизм, обеспечивающий постоянную изменчивость поверхностных структур, хорошо изучен и получил название кассетного механизма. Антигенный дрейф позволяет микроорганизму постоянно уходить от атаки иммунной системы, пролонгируя инфекционный процесс, переводя его в хроническую стадию. Однако при постоянной смене антигенных детерминант начинают вырабатываться низкоavidные антитела на константные части антигенов. Бактериальной клетке необходимо принять решение: сдаться в этой борьбе или найти еще какой-либо механизм, позволяющий уйти от атаки иммунной системы. Такой механизм действительно существует. Используя технологию ПЦР, удалось продемонстрировать, что у персистирующих форм микоплазм выключается экспрессия генов, кодирующих синтез антигенных детерминант, что отрицательно сказывается на их потенции к размножению, но в то же время дает возможность сохраниться, пролонгируя инфекционный процесс [15].

Использование гибридационных технологий открывает новые перспективы генодиагностики вирусных гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС). Для детекции генетических изменений, встречающихся в популяции вирусов В и С (все негативные мутанты ВГВ и генотипы ВГС), возможно использование принципа обратной гибридизации с типоспецифичным зондом. Благодаря методу ПЦР стало возможным выявлять не только ДНК/РНК вирусных гепатитов, но и определять фрагменты генома вируса, в которых произошла мутация. Так, например, оказалось, что НВе-негативный хронический гепатит В (при котором не выявляется НВеAg) — это мутант вируса гепатита В, его мутация произошла в области кодирующей НВеAg (p83cpg мутантный вариант), и инфекция этим вариантом вируса имеет свою клиническую картину. НВе-негативный хронический гепатит В обладает большим циррозогенным потенциалом и менее эффективно лечится. Открытие мутаций в зоне кодирующей НВsAg показало, что современная вакцина не сможет предупредить

инфекцию этим вариантом вируса (HBV escape вариант) [16]. У небольшого процента больных хроническим гепатитом В вообще не выявляется НВsAg, что, возможно, тоже связано с мутационным процессом, и методом диагностики в данном случае является выявление ДНК ВГВ в сыворотке крови. Молекулярно-биологические методы изучения мутационного процесса позволили показать, что возможно как первичное заражение мутантным вариантом ВГВ, так и инфицирование «диким» вариантом с последующей мутацией его в процессе длительной персистенции вируса в организме человека.

ПЦР, исходным материалом для которой является РНК с последующим переводом ее в стабильную комплементарную ДНК (кДНК) путем обратной транскрипции (англ. reverse transcription polymerase chain reaction — RT-PCR), принято обозначать как ОТ-ПЦР. ОТ-ПЦР в настоящее время является единственным высокочувствительным методом диагностики острого гепатита С и обнаружения серонегативных пациентов с хроническим гепатитом С. ОТ-ПЦР дает возможность провести генотипирование РНК содержащих вирусов, таких как ВГС и ВИЧ, количественную оценку уровня виремии, что позволяет выбрать наиболее благоприятный момент для начала противовирусной терапии и прогнозировать ее исход. С помощью ОТ-ПЦР можно обнаружить и исследовать репликацию ВГС, установить этиологическую и патогенетическую роль ВГС в различных внепеченочных синдромах. Упрощение, стандартизация и автоматизация этого метода позволят использовать его при исследовании донорской крови и трансплантируемых органов.

В настоящее время существуют следующие направления исследований в инфекционной патологии, в решении которых ПЦР играет ведущую роль:

1. Диагностика хронических инфекционных состояний, обусловленных персистенцией бактерий или вирусов.
2. Идентификация и молекулярно-генетические исследования практически всех внутриклеточных и мембранных паразитов, таких как вирусы, риккетсии, хламидии, микоплазмы.
3. Выявление и изучение возбудителей, которые, находясь в «некультивируемом» состоянии, способны там сохраняться, переживая неблагоприятные внешние условия (вирусы гепатитов В и С, герпесвирусы).
4. Определение антибиотикорезистентности у медленно растущих и трудно культивируемых бактерий (*H. pylori*).
5. Одновременное выявление нескольких (в настоящее время до пяти) ДНК-мишеней при использовании мультиплексной ПЦР, что позволяет, например, проводить определение

большого числа генотипов вируса папилломы человека (ВПЧ).

6. Выявление живых форм возбудителей [8].

Решение последней задачи достигается при использовании NASBA-ПЦР (Nucleic Acids Sequence-Based Amplification), где ПЦР-мишенью служат молекулы РНК рибосом микроорганизмов, что позволяет проводить выявление только живых микроорганизмов [17].

Таким образом, технология ПЦР — мощный инструмент, обеспечивающий возможность изучения и диагностики хронических инфекционных процессов, экологии возбудителей инфекционных заболеваний. ПЦР — это наиболее чувствительный метод диагностики хронических и латентных инфекций, а также оценки эффективности проведенного лечения. Количественное определение ДНК инфекционных агентов в ходе лечения позволяет получать информацию о правильности или безрезультатности проводимой терапии, помогает предсказывать периоды обострения заболевания и принимать адекватные меры для скорейшего излечения больного без нанесения ущерба его здоровью, связанного с неэффективной терапией.

С развитием нанотехнологий средствами медицинской диагностики станут автоматизированные системы гибридного анализа, использующие биологические микрочипы (biochips). Создание технологии микрочипов, позволяющей проводить экспресс-анализ разнообразного биологического материала, признано одним из 10 крупнейших научных достижений последних лет [18]. Изобретены биочипы в конце 90-х годов прошлого века в России и в США. В России биочипы были разработаны А. Мирзобековым в Институте молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН.

ДНК-микрочип (англ. DNA-microarray) — сложная технология, используемая в молекулярной биологии и медицине, он представляет собой небольшую поверхность, на которую с большой плотностью в определенном порядке нанесены фрагменты одноцепочечной синтетической ДНК с известной последовательностью. Эти фрагменты выступают в роли зондов, с которыми гибридизуются (образуют двуцепочечные молекулы) комплементарные им цепи ДНК из исследуемого образца. Чем больше в образце молекул ДНК с определенной последовательностью, тем большее их количество свяжется с комплементарным зондом. После гибридизации поверхность микрочипа сканируется, и в результате каждой последовательности ДНК ставится в соответствие тот или иной уровень сигнала, пропорциональный числу молекул ДНК с данной последовательностью, присутствующих в смеси. В зависимости от количества и плотности нанесения зондов на поверх-

ность различают микрочипы высокой и низкой плотности. Микрочипы высокой плотности используют в научных исследованиях, низкой — для диагностики заболеваний или определения узкого спектра компонентов в анализируемых образцах среды или товаров [19].

Биологические микрочипы являются одним из наиболее быстро развивающихся экспериментальных направлений современной биологии. Существует 2 основных типа биочипов: первый — это микроматрицы различных соединений, главным образом, биополимеров, иммобилизованных на поверхности стекла, в микрокаплях геля, в микрокапиллярах; другим типом биочипов являются миниатюризованные «микроработории». Эффективность биочипов обусловлена возможностью параллельного проведения огромного количества специфических реакций и взаимодействий молекул биополимеров, таких как ДНК, белки, полисахариды, друг с другом и низкомолекулярными лигандами, что позволяет собрать и обработать на отдельных элементах биочипа огромное количество биологической информации [20].

В настоящее время биологические микрочипы применяют для экспресс-диагностики социально значимых инфекционных, онкологических, сердечно-сосудистых и наследственных заболеваний (анализ изменения экспрессии генов, выявление однонуклеотидных полиморфизмов, генотипирование или повторное секвенирование мутантных геномов), выявление заранее определенных компонентов среды и в научных исследованиях [19].

Заканчивая представленный небольшой обзор по перспективам развития молекулярно-генетических технологий, нельзя не обратить внимание на новые разработки в области автоматизированного анализа структуры ДНК. Совсем недавно появились геномные секвенаторы, производительность которых измеряется сотнями миллиардов пар оснований, что позволяет расшифровывать индивидуальный геном человека всего за несколько дней [21–23].

### **Заключение**

Итак, благодаря молекулярно-генетическим исследованиям, расшифрован не только полный геном современного человека, но и геномы различных микроорганизмов, выявлены, картированы и изучены патологически измененные последовательности ДНК, проведен анализ полиморфизма генов, обуславливающих развитие заболеваний, что важно для понимания происхождения болезней, их механизмов, для профилактики, а также нахождения способов диагностики и лечения.

Знание механизмов развития патологических процессов позволит разработать и опти-

мизировать способы регулирования нарушенной функции клетки и всего организма в целом, что означает постановку точного диагноза и прогноза характера течения различных заболеваний. Это в свою очередь даст возможность производить подбор лекарственного препарата с учетом чувствительности организма, специфических средств его доставки в пораженную клетку с последующим исцелением на молекулярно-генетическом уровне с учетом генетических различий в реакциях на применение лекарственных средств и наметить наиболее эффективные пути адекватного лечения.

Дальнейшее исследование генома человека позволит получить более полную информацию о функции генов и их взаимодействии между собой и с окружающей средой, что имеет огромное значение для различных отраслей медицинской и биологической науки.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бочков, Н. П. Вклад генетики в медицину / Н. П. Бочков // Неврология и психиатрия. — 2002. — Т. 102, № 2. — С. 3–15.
2. Бочков, Н. П. Место генодиагностики и генотерапии в современной медицине / Н. П. Бочков // Молекулярная медицина. — 2005. — № 3. — С. 12–16.
3. Саики, Р. Полимеразная цепная реакция. Анализ генома. Методы / Р. Саики, У. Гиленстен, Г. Эрлих. — М.: Мир, 1990. — С. 176–190.
4. Херрингтон, С. Молекулярная клиническая диагностика. Методы / С. Херрингтон, Дж. Макгли. — М.: Мед. книга, 1999. — 433 с.
5. Ллуелин, М. Б. Определение нуклеотидной последовательности ДНК. Молекулярная клиническая диагностика. Методы / М. Б. Ллуелин. — М.: Мир, 1999. — С. 428–447.
6. Уимсон, Д. Молекулярная биология клетки / Д. Уимсон, Т. Хант. — М.: Медицина, 1994. — 322 с.
7. Макреди, Б. Дж. Обнаружение и идентификация патогенных микроорганизмов молекулярными методами. Молекулярная клиническая диагностика. Методы / Б. Дж. Макреди, Д. А. Чимера. — М.: Мир, 1999. — С. 496–506.
8. Гинцбург, А. Л. ПЦР — современный метод клинической лабораторной диагностики / А. Л. Гинцбург // Микробиология, иммунология и вирусология. — 1999. — № 5. — С. 22–26.
9. Пальцев, М. А. Введение в молекулярную медицину / М. А. Пальцев; под ред. М. А. Пальцева. — М.: Медицина, 2004. — 496 с.
10. Олецкий, Э. И. Современные методы молекулярной биологии и их прикладное значение / Э. И. Олецкий, А. Д. Таганович. — М.: Мед. книга, 1999. — 56 с.
11. Ririe, K. M. Product differentiation by analysis of DNA melting curves during the polymerase chain reaction / K. M. Ririe, R. P. Rasmussen, C. T. Wittwer // Anal Biochem. — 1997. — Vol. 245. — P. 154–160.
12. Reed, G. H. High-resolution DNA melting analysis for simple and efficient molecular diagnostics / G. H. Reed, J. O. Kent, C. T. Wittwer // Pharmacogenomics. — 2007. — Jun. 8 (6). — P. 597–608.
13. Amplicon DNA melting analysis for mutation scanning and genotyping: cross-platform comparison of instruments and dyes / M. G. Hermann [et al.] // Clinical Chemistry. — 2006. — Vol. 52. — P. 494–503.
14. Амвросьева, Т. В. Генодиагностика инфекционных болезней / Т. В. Амвросьева // Медицинские новости. — 2004. — № 2. — С. 21–23.
15. Полимеразная цепная реакция — современный метод клинической лабораторной диагностики / С. А. Костюк [и др.] // Медицинские новости. — 2004. — № 2. — С. 24–30.
16. Margeridon, S. A quasi-monoclonal anti-HBs response can lead to immune escape of 'wild-type' hepatitis B virus / S. Margeridon, A. Lachaux, C. Trepo // Gen Virol. — 2005. — Vol. 86 (Pt 6). — P. 1687–1693.
17. NASBA isothermal enzymatic in vitro nucleic acid amplification optimized for the diagnosis of HIV-1 infection / T. Kievits [et al.] // Journal of virological methods. — 1991. — Vol. 35 (3). — P. 273–286.
18. Барыбин, А. С. Будущее нанотехнологий в медицине / А. С. Барыбин // Молекулярная медицина. — 2010. — № 1. — С. 3–8.
19. Стрельников, В. В. ДНК-микрочипы в диагностике онкологических заболеваний / В. В. Стрельников, В. В. Землякова, И. П. Белецкий // Молекулярная медицина. — 2008. — № 5. — С. 4–11.
20. Мирзабеков, А. Д. Биочипы в биологии и медицине XXI века / А. Д. Мирзабеков // Вестник РАН. — 2009. — Т. 73, № 5. — С. 412.
21. Зубов, В. В. Приборы для чтения ДНК / В. В. Зубов // Химия и жизнь. — 2010. — № 7. — С. 4–7.
22. Suzuki, S. Comparison of Sequence Reads Obtained from Three Next-Generation Sequencing Platforms Publication / S. Suzuki // PLoS ONE. — 2011.
23. <http://www.oml.gov/sci/techresources/HumanGenome/publicat/publications.shtml>.

Поступила 30.01.2012

УДК 616.523-08:616.851

### ПРИМЕНЕНИЕ ПСИХОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (обзор литературы)

Н. П. Шилова

Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

В статье описываются подходы в диагностике и лечении хронических дерматозов, в том числе рецидивирующей герпетической инфекции, основанные на изучении психологических особенностей пациентов. Акцентируется внимание на применении психотерапевтических методов в сочетании с традиционными методами лечения.

**Ключевые слова:** психодерматология, рецидивирующая герпетическая инфекция, психотерапия, психологическое консультирование, психопрофилактика.

### APPLICATION OF PSYCHOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT FOR SEVERE HERPETIC INFECTION (literature review)

**N. P. Shilova**

**Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

The article describes approaches to the diagnosis and treatment for chronic dermatosis, including recurrent herpetic infection, based on studying of the psychological characteristics of patients. The attention is focused on the application of psychotherapeutic methods in the combination with traditional management methods.

**Key words:** psychodermatology, recurrent herpetic infection, psychotherapy, psychological counseling, psychoprophylaxis.

За последние годы во всем мире отмечается тенденция к распространению рецидивирующего герпеса. В настоящее время 100 тыс. населения мира инфицировано вирусами простого герпеса, до 12 % — страдают рецидивирующими формами герпесвирусных заболеваний. Рост заболеваемости в значительной мере связан с распространением бессимптомного и атипичного течения герпетической инфекции, что в значительной степени затрудняет своевременную постановку диагноза. Учитывая многообразие клинической картины герпеса, длительное рецидивирующее течение заболевания и негативное воздействие болезни на иммунные и психоэмоциональные структуры, лечение рецидивирующего герпеса остается одной из сложных задач медицины.

Рецидивирующая герпетическая инфекция является психодерматологическим расстройством, то есть существует неразрывная связь между кожным процессом и психическим состоянием пациента [1]. В многочисленных исследованиях, проведенных как отечественными, так и зарубежными авторами, было доказано, что психическими расстройствами страдают до 80 % дерматологических больных, при этом отмечено преобладание расстройств депрессивного и тревожно-ипохондрического ряда [1, 2]. В свою очередь, депрессия рассматривается как один из значимых факторов хронификации зудящих дерматозов [3].

Хроническое кожное заболевание приводит к изменениям не только в биологической, но и в психологической структуре пациента. Нарушается социальная адаптация, изменяется характер в целом: интересы, установки, а также эмоционально-волевая сфера. Поэтому одного лишь медикаментозного воздействия на биологическую структуру организма недостаточно. Необходимо проведение специальной психологической коррекции, способствующей возвращению психики больного в адаптивное состояние.

Актуальность проблемы герпесвирусной инфекции, психосоматический характер заболевания диктуют необходимость разработки наряду с фармакологической помощью четких алгоритмов психодиагностики и психокоррекции. Поиск эффективных немедикаментозных методик, в том числе и в области психосоматической

медицины во многом определяется значительными экономическими затратами на противорецидивное лечение рецидивирующего простого герпеса (РПГ).

Существуют различные виды лечения кожных болезней, включающие воздействие на иммунную, пищеварительную, нервную системы и психоэмоциональную сферу пациентов [4]. В отечественных и зарубежных литературных источниках описаны различные способы психотерапии пациентов с кожными болезнями.

В настоящее время область психодерматологии активно развивается исследователями, работающими в США, Канаде, Германии, Италии, Великобритании. В 1995 г. создано Европейское общество дерматологов и психиатров, проводятся регулярные тематические симпозиумы, издается специализированный журнал.

Проблемы повышения эффективности лечения в психодерматологии активно изучаются в США. В течение многих лет американские дерматологи используют психофармакотерапию в комплексном лечении пациентов с кожными заболеваниями. Препаратами выбора являются антидепрессанты группы СИРС [5, 6].

Американская психиатрическая ассоциация проводила исследование, в котором сравнивалась эффективность традиционной дерматологической терапии и дерматологической терапии в сочетании с психотерапией. Обнаружено, что пациенты, которые учились рационально мыслить, овладели методами релаксации и аутогипноза, прошли курсы биологической обратной связи, чувствовали себя более уверенными в борьбе со своей болезнью. У этих пациентов снижалась частота и длительность обострений. Таким образом, по мнению американских ученых, при лечении хронических кожных заболеваний наиболее эффективным является сотрудничество дерматологов и психиатров [7].

Немецкие ученые при лечении хронических кожных заболеваний опираются на биопсихосоциальную модель болезни и предлагают психотерапевтические интервенции по трем основным направлениям: получение знаний о болезни и возможных способах саморегуляции; проработка психоэмоционального компонента,



модификация поведения (социальное образование); обучение методам расслабления [8].

Отмечено, что не все пациенты с хроническими кожными заболеваниями нуждаются в психотерапии. Решение, кто и когда нуждается в психотерапевтической помощи, зависит от соотношения проявлений кожной патологии и психических проблем. Предпочтение в психотерапии может отдаваться поведенческим подходам, группам самопомощи [9].

Российскими учеными проведено немало клинических исследований, доказывающих эффективность психотерапии при кожных заболеваниях. Первая в России монография, посвященная применению гипноза в дерматологии, была опубликована еще в 1936 г.

А. И. Картамышевым, Н. Н. Желтаков разрабатывал проблему гипносуггестивной терапии. Активно проводятся совместные научные исследования на кафедре кожных и венерических болезней ММА им. И. М. Сеченова и кафедре психиатрии и психосоматики ФППОВ [4].

По мнению А. А. Мутаева, психотерапевтические методы воздействия могут использоваться параллельно с медикаментозными [10]. Применяется интегративная психотерапия, которая включает психодинамическую работу, методики экзистенциально-гуманистической и позитивной психотерапии, акцент делается на работу с «моделью болезни», выработку гармоничного отношения к ней. В качестве фоновой психотерапевтической помощи могут использоваться суггестивные методы, аутотренинг, релаксационные методики и другие методы, улучшающие адаптивные механизмы личности. Они способствуют снятию напряженности, уменьшению тревоги, нормализации сна.

В Республике Беларусь (РБ) также активно изучается проблема психодерматологии. В 1992 г. сотрудник кафедры дерматовенерологии БелМАПО Н. А. Папий в методических рекомендациях «Комплексная психотерапия кожных больных» предлагает наряду со специфическим традиционным лечением практиковать психотерапевтические методики, направленные на формирование активной установки пациента на выздоровление. Автор считает, что более перспективной является комплексная психотерапия, основанная на последовательном применении рациональной психотерапии, гипносуггестивной терапии и аутогенной тренировки [11]. Продолжая работать над этой темой, Н. А. Папий пишет, что психодиагностика кожных заболеваний должна быть неотъемлемой частью комплекса диагностических критериев, позволяющих врачу составить программу лечения и реабилитации пациента [12]. Автор предлагает набор психодиагностических методик для больных кожными заболеваниями.

В России одним из распространенных направлений в оказании помощи пациентам с РПГ является психореабилитация, которая заключается в обучении пациентов с учетом выявленных психосоматических особенностей постоянному контролю за своим заболеванием. Таким образом, для успешного лечения и профилактики РПГ у дерматологов появляется новая роль, заключающаяся в установлении контакта между дерматологом и пациентом и проведение психореабилитации [13, 14, 15].

Так, на базе клиники кожных и венерических болезней ММА им. И. М. Сеченова организована школа для больных РПГ по аналогии с уже существующими для пациентов с сахарным диабетом, ожирением, бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, псориазом. Особая ценность разработки и внедрения в лечебную практику данной методики заключается в том, что она может осуществляться врачом-дерматовенерологом, ориентированным относительно психосоматических соотношений при РПГ [13].

По мнению российских авторов, психологическое консультирование заслуживает того, чтобы стать неотъемлемой частью работы тех врачей, которым приходится иметь дело с больными, страдающими РПГ. Такая психологическая поддержка дает возможность обратившемуся за помощью преодолеть тревогу и страх, ведь люди, охваченные этими чувствами, не способны ни воспринимать информацию, ни принимать решения, ни рационально действовать. Психологическая поддержка повышает степень самоуважения человека, что позволяет уменьшить то неблагоприятное влияние, которое оказывают частые рецидивы РПГ на личность больного [16].

В РБ при лечении пациентов с РПГ наряду с классической схемой лечения и профилактики, включающей противовирусные средства, индукторы интерферона и иммуномодуляторы, иммунопрепараты, также применяется психологическое консультирование [17]. На базе Витебского государственного медицинского университета разработана система медицинских мероприятий для пациенток с рецидивирующей герпетической инфекцией. С целью оптимизации медицинской помощи предлагается применение психологического консультирования наряду с назначением традиционных противогерпетических препаратов. Исследование показало, что предложенная система сокращает длительность рецидива, увеличивает межрецидивный период, уменьшает выраженность манифестных симптомов герпеса, способствует нормализации психоэмоционального статуса [18].

#### **Выводы**

Хроническая герпетическая инфекция относится к психодерматологическим заболеваниям.

ям, т. е. при развитии болезни происходят изменения как в соматической, так и в психической сфере, при этом преобладают расстройства депрессивного и тревожно-ипохондрического ряда. Разнообразие клинических проявлений болезни, вовлечение в инфекционный процесс всех групп населения (по полу и возрасту) определяют рассредоточенность больных по специалистам различного профиля: дерматологи, иммунологи, инфекционисты, неврологи. При этом зачастую происходит акцентирование жалоб на соматические симптомы и игнорирование изменений в психическом статусе. Адекватный подход к диагностике и лечению РПГ должен включать, помимо лабораторных методов и медикаментозного лечения, психодиагностику и психотерапию. Психологическая работа должна быть направлена на выявление психоэмоциональных изменений тревожно-депрессивного спектра, определение личностных особенностей, влияния болезни на качество жизни и проведение психотерапевтических мероприятий для достижения оптимальных результатов в терапии герпеса.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Психодерматология: история, проблемы, перспективы / О. Л. Иванов [и др.] // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 1999. — № 1. — С. 28–38.
2. Black, A. K. The clinical presentations of urticaria / A. K. Black // Hosp. Med. — 2000. — Vol. 61, № 7. — P. 456–461.
3. Лечение реактивных депрессий, коморбидных хроническим дерматозам с преимущественным поражением открытых участков кожи (опыт применения пирозидола) / И. Ю. Дороженок [и др.] // Рос. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 17. — С. 957–959.
4. Павлова, О. В. Основы психодерматологии / О. В. Павлова. — М.: ЛКИ, 2007. — 240 с.
5. Arnold, D. Open Clinical Trial of Fluvoxamine Treatment for Psychogenic Excoriation / D. Arnold // J. Psychiatric Times. — 1999. — Vol. 16, № 5. — С. 47–52.
6. Fluoxetine in Pathologic Skin-Picking / M. Bloch [et al.] // Psychosomatics. — 2001. — № 42. — P. 314–319.
7. Lamberg, L. Psychiatrists May Help Skin Disorders Clear Faster / L. Lamberg // J. Psychiatric News. — 2001. — Vol. 36, № 15. — P. 86–92.
8. Clinical Management in Psychodermatology / W. Harth [et al.]. — Publisher: Springer, 2008. — P. 215–230.
9. Psychosomatik in der Dermatologie / U. Gieler [et al.] // Psychotherapeut. — 2007. — № 52. — P. 291–309.
10. Мутаев, А. А. Место психотерапии в лечении больных хроническими дерматозами / А. А. Мутаев // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2003. — № 4. — С. 92–97.
11. Папий, Н. А. Комплексная психотерапия кожных больных: метод. рекомендации / Н. А. Папий. — Мн., 1992. — С. 26–34.
12. Папий, Н. А. Кожные заболевания. Психодиагностика. Психокоррекция / Н. А. Папий. — Мн.: Полымя, 2001. — 176 с.
13. Психосоматические и психореабилитационные аспекты рецидивирующего простого герпеса / А. Н. Львов [и др.] // Каф. кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова Росздрава. — 2008. — № 1. — С. 25–28.
14. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике / А. Халдин [и др.] // Каф. кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова Росздрава. — 2008. — № 1. — С. 21–25.
15. Каримова, П. М. Психоэмоциональные, клиничко-иммунологические особенности и комплексный метод лечения рецидивирующего герпеса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П. М. Каримова. — Мн., 2001.
16. Консультирование в комплексном подходе к терапии и реабилитации при простом герпесе / А. В. Зуев [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «ГЕРПЕС» — 2006. — № 1. — С. 18–23.
17. Герпетическая инфекция человека, вызываемая ВПГ 1/2 (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Н. Д. Коломиец [и др.]. — Мн.: БелМАПО, 2008. — 40 с.
18. Бейманова, Е. В. Лечение герпеса, медицинские мероприятия и психологическое консультирование / Е. В. Бейманова, С. Н. Занько, И. М. Арестова. — Витебск: ВГМУ, 2009. — С. 58–64.

Поступила 31.01.2012

УДК 616-074/.078:612.017.1+612.392.45

## ЖЕЛЕЗО И ИММУННЫЙ ОТВЕТ (лекция)

И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

Рассмотрены современные данные о возможных путях влияния железа на иммунный ответ человека и восприимчивость к инфекциям. Описаны изменения иммунологической резистентности в условиях сниженного содержания железа в организме, а также механизмы нарушений метаболизма железа на фоне стимуляции иммунитета.

Ключевые слова: железо, иммунитет, инфекция.

## IRON AND IMMUNE RESPONSE (lecture)

I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The present-day data on possible pathways of iron influence on human immune response and susceptibility to infections have been considered. The article describes changes of immunologic resistance in conditions of low iron level and mechanisms of iron status disturbance as a consequence of immunostimulation.

**Key words:** iron, immunity, infection.

Широкое распространение как иммунозависимых заболеваний, так и нарушений метаболизма железа общеизвестно, причем в ряде случаев эти состояния сочетаются между собой, что и обуславливает актуальность изучения взаимосвязи статуса железа и иммунных дисфункций у человека. Поскольку основным проявлением иммунологической несостоятельности организма является повышение восприимчивости к инфекциям, в данной лекции будут рассмотрены прямые и обратные ассоциации между статусом железа и антиинфекционной резистентностью организма.

Известно, что развитие и исход инфекционно-воспалительных процессов зависит от особенностей микроорганизма с его факторами патоген-

ности и вирулентности, а также от эффективности функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы макроорганизма. Среди множества противоборствующих факторов определенную роль играет конкурентная борьба между микро- и макроорганизмом за железо.

#### **Железо и рост микробов**

В настоящее время показано, что за исключением непатогенных лактобацилл и *Borrelia burgdorferi* все группы простейших, грибов и бактерий требуют железо для своего роста и размножения [1, 2].

Степень потребления железа микробами определяется эффективностью функционирования у них механизмов утилизации железа хозяина, которые отличаются значительным многообразием (таблица 1).

Таблица 1 — Основные пути экстракции железа микробами из биологических жидкостей макроорганизма

Вариант	Группы микробов
Секреция сидерофоров*	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Candida</i> spp.
Экспрессия трансферриновых и лактоферриновых рецепторов, конкурирующих с трансферрином и лактоферрином за железо**	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
Белки-транспортёры гема, позволяющие транспортировать гем в цитоплазму микробов***	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>H. influenza</i>
Метгемальбумин, продуцируемый при освобождении и окислении гемоглобина	<i>Staphylococcus</i> spp.
Связывание и лизис эритроцитов	<i>Candida</i> spp.
Непосредственное паразитирование в эритроцитах	Плазмодии, бартонеллы

\*Сидерофоры — высокоаффинные низкомолекулярные железохелатирующие соединения, обеспечивающие связывание и перенос железа внутрь микробной клетки; \*\*лактоферриновые рецепторы преимущественно характерны для бактерий, контактирующих с секретами слизистых оболочек; трансферрин поступает из плазмы и cerebro-спинальной жидкости; \*\*\*такой механизм используют микробы в присутствии свободного гема, освобождающегося после травмы или заболевания, конкурируют с гем-связывающими белками плазмы (гаптоглобином и гемопексином).

Эффективность функционирования указанных в таблице 1 механизмов настолько велика, что микробы могут извлекать железо даже при минимальном содержании его в биологических жидкостях, особенно эффективно развиты эти механизмы у патогенных микроорганизмов. В исследованиях, проведенных еще в 70–80-х гг. XX в., продемонстрировано, что в условиях гипоферремии снижается чувствительность животных к инфицированию различными микроорганизмами [3]. Именно со способностью к хелатированию и удержанию железа в первую очередь связано подавление роста микробов человеческими белками класса трансферринов (см. ниже), описанное более 50 лет назад [2, 3]. В исследованиях *in vitro* подтверждено снижение роста различных бактерий и грибов при добавлении трансферрина и лакто-

феррина [2]. Эти механизмы достаточно хорошо изучены и даже введено такое понятие, как «нутрициональный иммунитет», суть которого заключается в следующем: снижение насыщения трансферрина и лактоферрина железом повышает их иммунные свойства [4].

#### **Железо и иммунологическая реактивность макроорганизма**

Влияние железа на иммунологическую реактивность организма человека и его устойчивость к инфекциям реализуется двумя основными путями:

1. Механизмы, блокирующие потребление железа микробами.

2. Обеспечение необходимых метаболических процессов для реализации полноценного иммунного ответа.

Основные механизмы хозяина, препятствующие усвоению железа микробами, в свою очередь делятся на 2 группы:

- конститутивные механизмы;
- механизмы, активирующиеся при воспалении.

Конститутивные механизмы включают основные белки транспорта и депонирования железа:

- ферритин в клетках;
- трансферрин в плазме, лимфе и cerebroспинальной жидкости;
- лактоферрин в секретах.

*Ферритин* — железосвязывающий белок высокой емкости. Обеспечивает локализацию железа внутри клеток, прежде всего, макрофагов, снижая тем самым содержание в биологических жидкостях, что делает его менее доступным для микробов. При воспалительных процессах синтез ферритина увеличивается под влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ).

*Трансферрин* —  $\beta$ -глобулин, синтезируемый в гепатоцитах в соответствии с наличием железа в организме, обычно насыщен железом на 1/3. Осуществляет перенос железа от энтероцитов (пищевое железо) или макрофагов (реутилизация железа) к клеткам организма, испытывающим в нем потребность. Связывая железо, трансферрин защищает макроорганизм от инфекции, лишая микроорганизмы возможности использовать железо для метаболических целей. Высокая константа ассоциации трансферрина для Fe<sup>3+</sup> обеспечивает количество свободных ионов железа в плазме  $\sim 10^{-18}$ , что может рассматриваться как виртуальный ноль. Однако в условиях ацидоза его сродство к железу снижается, что способствует уменьшению бактериостатических свойств этого белка.

*Лактоферрин* — железосвязывающий протеин в секретах слизистых оболочек. Осуществляет связывание железа и транспорт его к макрофагам, на поверхности которых имеются рецепторы к лактоферрину. При воспалении экспрессия лактоферриновых рецепторов на макрофагах повышается, что способствует интернализации железа, тем самым снижая его доступность для микробов (одновременно и эритроидных предшественников, что является одним из механизмов развития анемии хронической патологии). В отличие от трансферрина его способность к связыванию железа очень высока именно при низких значениях pH (что и имеет место в очаге воспаления). Лактоферрин обладает собственной микробицидной активностью по отношению к *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Enterobacteria spp.* за счет наличия в своем составе дефензин-подобного пептида — лактоферрицина.

*Механизмы, активирующиеся при воспалении:*

1. Повышение синтеза ИЛ-6. ИЛ-6 — провоспалительный цитокин, обладающий широким спектром биологической активности, в том числе он способен индуцировать интернализацию железа в макрофагах и вызывать гипоферремию, механизм развития которой представлен на рисунке 2.

2. Повышение транскрипции гена ферритина и снижение транскрипции гена ферропортина.

3. Увеличение синтеза нейтрофилами в ответ на активацию антигеном лактоферрина, который, как указывалось выше, эффективно связывает железо.

4. Повышение синтеза гепатоцитами гаптоглобина (специфически связывает внеклеточный гемоглобин) и гемопексина (выполняет функцию транспортного белка при переносе гема из циркулирующей крови в паренхиму печени).

5. Увеличение синтеза в тканях в ответ на воспаление липокалинов (веществ, связывающих и инактивирующих микробные сидерофоры), оксида азота (нарушает метаболизм железа в микробах), NRAMP (natural resistance associated macrophage proteins — ассоциированные с естественной резистентностью макрофагальные протеины, связывают железо, предупреждая использование его микробами, содержащимися внутри фагосом макрофагов).

6. Синтез специфических антител, направленных против железосвязывающих рецепторов микробных клеток, что блокирует их активность по связыванию железа.

В аспекте вышесказанного недостаточность удерживающих железо защитных механизмов вследствие перегрузки защитных компонентов железом либо повреждения железосодержащих клеток хозяина увеличивает пул свободного железа и способствует улучшению выживаемости микроорганизмов.

В то же время следует отметить, что по данным современной литературы пероральное назначение железа не является причиной повышенного риска инфекций в любых возрастных группах, по крайней мере, в регионах, не эндемичных по малярии.

#### **Участие железа в реализации полноценного иммунного ответа**

Современные данные позволяют говорить об участии железа в реализации механизмов как врожденного, так и приобретенного иммунитета [3–6]. Это обусловлено, прежде всего, тем, что любая активация иммунного ответа требует определенного метаболического обеспечения, а железо является неотъемлемой частью ряда ключевых ферментов, участвующих в этих процессах. Так, железо необходи-

мо для активации нейтрофилов и реализации их функции, являясь компонентом пероксид-генерирующих и нитроксидгенерирующих энзимов, а также интегральным компонентом миелопероксидазы. Фермент рибонуклеотид-редуктаза также является железозависимым, поэтому при дефиците железа нарушается синтез ДНК, а следовательно, дифференцировка и рост клеток. Железо является важным в активации протеинкиназ, которые через реакции фосфорилирования регулируют клеточный цикл и апоптоз, обеспечивают внутриклеточную передачу активационных сигналов. Имеются сведения о вовлечении железа в регуляцию цитокиновой продукции, синтеза белка лимфоцитами.

Несмотря на наличие противоречивых данных, считается доказанным, что дефицит железа влияет, прежде всего, на клеточный и врожденный иммунитет и в значительно меньшей степени — на гуморальный. Эффект железа на клеточно-опосредованный иммунный ответ реализуется прежде всего через угнетение пролиферации иммунокомпетентных клеток. Согласно современной теории специфического распознавания в иммунном ответе, каждый лимфоцит способен специфически реагировать только с определенным антигеном, поэтому для обеспечения иммунного ответа распознавшие антиген лимфоциты размножаются с образованием клона. Пролиферация клеток регулируется через рецепторы к трансферрину (CD71), которые появляются только на активированных Т- и В-лимфоцитах, но отсутствуют на покоящихся, и обеспечивают транспорт железа в пролиферирующие клетки. При дефиците железа процессы пролиферации тормозятся. При этом установлено, что чувствительность Th1 и Th2 лимфоцитов к дефициту железа различна. Т-клетки хелперы второго типа (Th2) обладают большей способностью к хелатированию железа, поэтому при развитии дефицита железа в первую очередь страдают Th1. Отсюда следует, что при дефиците железа в организме следует ожидать угнетения в первую очередь клеточного иммунитета (именно этот тип ответа опосредуют Th1-лимфоциты). Действительно, в клинических исследованиях продемонстрировано снижение кожной гиперчувствительности

замедленного типа при дефиците железа, причем этот дефект корректировался после терапии препаратами железа [3, 4]. При некоторых первичных Т-клеточных иммунодефицитах (например, хроническом слизисто-кожном кандидозе) выявлена ассоциация с железозадефицитом. Описано снижение количества Т-клеток при тяжелых железозадефицитах, атрофия тимуса, снижение Т-клеточного пролиферативного ответа на митогены, угнетение продукции ИЛ-2, снижение функциональной активности естественных киллеров [4, 5, 6].

Что касается гуморального иммунного ответа, то, как указывалось выше, достаточно серьезных доказательств его угнетения у пациентов с дефицитом железа пока не получено.

Таким образом, имеется множество путей, через которые железо может влиять на иммунный ответ и чувствительность к инфекциям. Железо, с одной стороны, необходимо для обеспечения полноценного иммунного ответа, но с другой — микроорганизмы могут использовать железо хозяина для своего роста и жизнедеятельности. Поэтому как дефицит, так и избыток железа может быть ассоциирован с увеличением чувствительности к инфекциям и нарушением иммунных механизмов [7, 8].

#### **Нарушения метаболизма железа на фоне стимуляции иммунитета**

Исследования последних лет показали, что различного рода иммунопатологические состояния могут приводить к изменению метаболизма железа, вызывают развитие анемии, которая получила название «анемия хронической патологии» [9–12].

Анемия хронической патологии (АХП) — гипопролиферативная анемия, которая развивается в ответ на системное заболевание или воспаление (чаще всего инфекции, неоплазии и аутоиммунные заболевания) (таблица 2). Сюда не включают анемии после трансплантации костного мозга, а также развившиеся вследствие кровопотерь, гемолиза, почечной недостаточности, заболеваний печени, эндокринопатий, даже если эти заболевания являются хроническими. По частоте встречаемости АХП стоит на втором месте после железозадефицитной анемии [11].

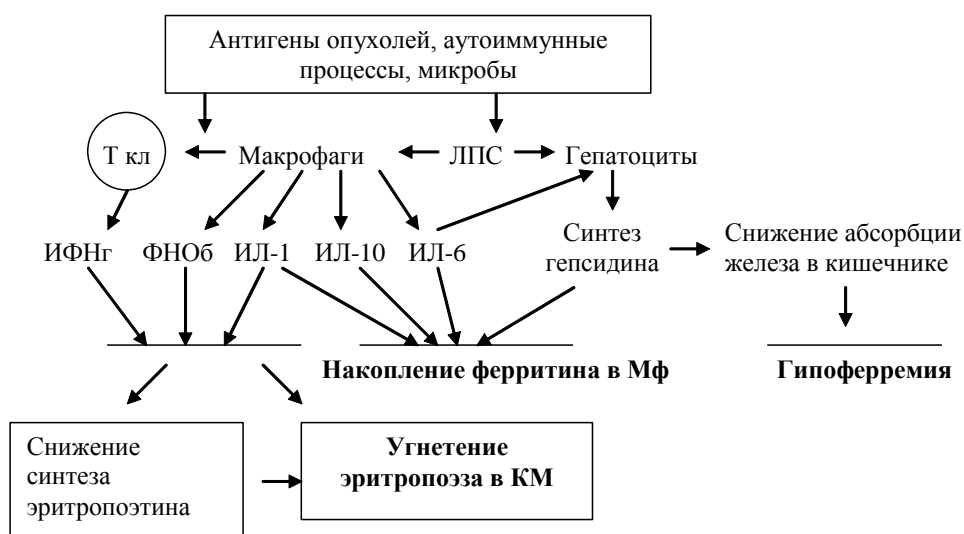
Таблица 2 — Заболевания, ассоциированные с АХП

Заболевания	Частота выявления АХП
Острые и хронические инфекции различной этиологии (вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые)	18–95 %
Онкологические заболевания	30–77 %

Аутоиммунные заболевания (РА, СКВ, васкулиты, саркоидоз и др.)	8–71 %
Хроническое отторжение после трансплантации органов	8–70 %

В основе патогенеза АХП лежат нарушения обмена и распределения железа, развивающиеся вследствие острой или хронической стимуляции иммунитета [13, 14]. Инфекционные антигены, злокачественные клетки либо аутоиммунные процессы приводят к активации Т-клеток и макрофагов, следствием чего является запуск цитокинового каскада с реализацией ряда эффектов. ИЛ-6 (как и липополисахарид микробов) через стимуляцию синтеза ге-

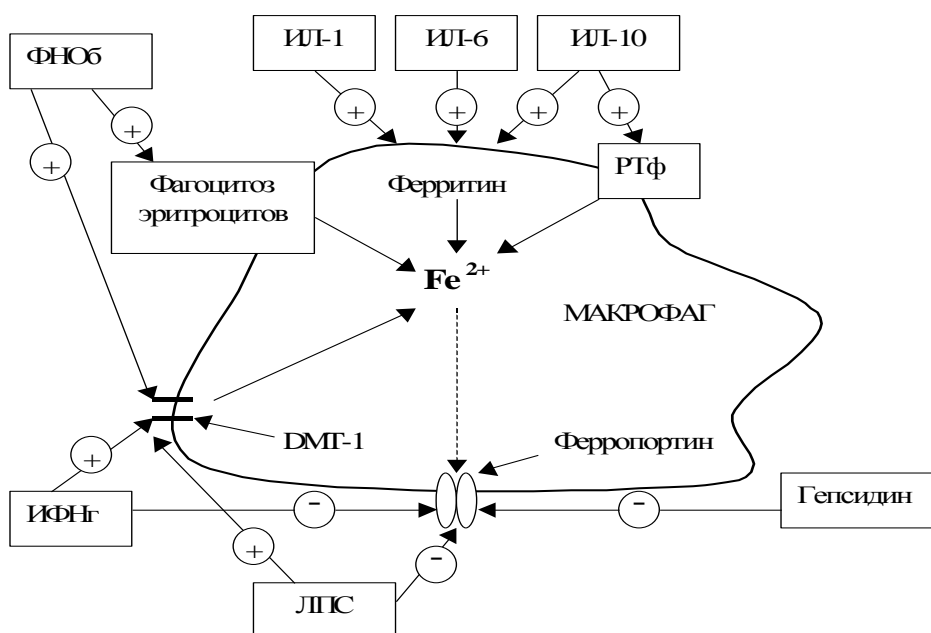
патоцитами острофазового белка гепсидина блокирует механизмы экспорта железа из интестинальных клеток и макрофагов. Одновременно стимулируются механизмы поступления железа внутрь макрофагов и его депонирования (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10). ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$  и ИЛ-1 прямо ингибируют дифференцировку и пролиферацию эритроидных предшественников, а ИФН $\gamma$  еще и угнетает синтез эритропоэтина в почках (рисунок 1.)



**Рисунок 1 — Механизмы нарушения статуса железа при АХП**

В настоящее время тонкие механизмы удержания железа в ретикуло-эндотелиальных клетках в условиях стимуляции иммунной си-

стемы достаточно хорошо изучены (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Регуляция процессов интернализации железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы:**  
**РТф — рецептор к трансферрину; DMT — дивалентный металлотранспортер;**  
**ЛПС — липополисахарид**

Как видно на рисунке 2, выход железа из клеток РЭС блокируется в результате комплексного действия гепсидина, липополисахаридов микробов и ИФН $\gamma$ , направленного на деградацию ферропортина – единственного известного в настоящее время белка, обеспечивающего экспорт железа из макрофагов. Одновременно активируются механизмы поглощения и удержания железа внутри фагоцитов: повышение экспрессии ферритина (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10), рецепторов к трансферрину (ИЛ-10), двухвалентного металлотранспортера (DMT) на макрофагах (ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ЛПС). Содержание железа в макрофагах пополняется и за счет фагоцитоза и разрушения отживших эритроцитов, данный про-

цесс активируется ФНО $\alpha$  через повреждение эритроцитарной мембраны и стимуляцию фагоцитоза.

Результатом включения вышеописанных механизмов является гипоферремия, увеличение содержания ферритина в макрофагах, угнетение эритропоэза и развитие анемии.

Таким образом, гипоферремия, часто выявляемая у пациентов с системными и воспалительными заболеваниями, не всегда свидетельствует о дефиците железа в организме и о наличии железодефицитной анемии (ЖДА). Для планирования терапевтических мероприятий необходима дифференциальная диагностика этих состояний (таблица 3).

Таблица 3 — Основные дифференциально-диагностические признаки АХП и ЖДА

Параметр	АХП	ЖДА	АХП+ЖДА
Железо в сыворотке	↓	↓	↓
Ферритин	N (↑)	↓	↓ (N)
Трансферрин	↓ (N)	↑	↓
Насыщение трансферрина железом	↓	↓	↓
Растворимые рецепторы к трансферрину	N	↑	N (↑)
Соотношение: растворимые трансферриновые рецепторы / log уровня ферритина	Низкое (< 1)	Высокое (> 2)	Высокое (> 2)
Уровень провоспалительных цитокинов	↑	N	↑

Важнейшее значение для дифференциальной диагностики АХП и сочетания АХП+ЖДА имеет определение такого лабораторного параметра, как содержание растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке крови. Данный показатель уве-

личивается при дефиците железа, когда снижается способность железа использоваться в эритропоэзе. При АХП уровень растворимых рецепторов к трансферрину значительно не изменяется, так как на экспрессию трансферринового рецептора от-

рицательно влияют провоспалительные цитокины. Помогает также расчет соотношения «уровень растворимых рецепторов к трансферрину/лог уровня ферритина», значения ниже 1 свидетельствуют об АХП, а более 2 — характерны для абсолютного дефицита железа в сочетании с АХП.

Является ли индуцированная стимуляцией иммунитета АХП, развивающаяся при воспалении и системных заболеваниях, адаптивным процессом либо осложнением основного заболевания, в настоящее время остается не ясным. В пользу первого предположения свидетельствуют следующие аргументы [15]:

1) результаты исследований, подтверждающие, что гипоферремия — врожденная антимикробная стратегия макроорганизма (см. выше);

2) гипоферремия способствует поддержанию гомеостаза организма за счет снижения повреждающего действия свободно-радикальных процессов (подавление реакции Фентона путем удаления железа);

3) преимущественно легкое (не менее 100 г/л) или умеренное (85–100 г/л) снижение гемоглобина при АХП;

4) истинная АХП не ассоциирована с плохим прогнозом основного заболевания;

5) наличие данных о том, что коррекция уровня гемоглобина при истинной АХП ухудшает клинический исход.

Безусловно, эти утверждения верны только в случаях, когда АХП развивается как следствие системного заболевания и аккумуляции железа в макрофагах. Если пациент имеет многофакторную анемию, а АХП является только составной частью анемического синдрома, говорить об адаптивных механизмах изменения метаболизма железа и угнетения эритропоэза сложно. Кроме того, следует помнить, что любой изначально адаптивный процесс может быть недостаточным или чрезмерным, и его полезность становится весьма сомнительной. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время данные делают наиболее вероятным следующее утверждение: АХП является адаптивным процессом, а не осложнением основного заболевания, и назначение железосодержащих препаратов может нанести вред [9], а эритропоэз-стимулирующих пре-

паратов в случае нетяжелого течения АХП — по меньшей мере нецелесообразно [11, 15].

В заключение следует отметить, что факт прямых и обратных ассоциаций между изменением статуса железа и состоянием иммунной системы бесспорен, но значимость этих изменений пока не совсем ясна. Дальнейшие исследования позволят определить оптимальные уровни железа в биологических жидкостях, позволяющие как сохранить иммунную систему функционально активной, так и предупредить размножение микроорганизмов, и на этой базе разработать новые стратегии терапии воспалительных заболеваний и ассоциированных с ними изменений метаболизма железа.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Bhaskaram, P.* Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview / P. Bhaskaram // *Nutr Rev.* — 2002. — № 60. — P. 40–45.
2. *Kumar, V.* Iron Deficiency and Infection / V. Kumar, V. P. Choudhry // *Indian J Pediatr.* — 2010. — № 77. — P. 789–793.
3. *Brock, J. H.* Iron and immunity / J. H. Brock // *Proceed. Nutr. Soc.* — 1986. — № 45. — P. 305–315.
4. *Stephen, J.* Oppenheimer Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease / J. Stephen Oppenheimer // *J. Nutr.* — 2001. — № 131. — P. 616–635.
5. *Beard, J. L.* Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning / J. L. Beard // *J. Nutr.* — 2001. — № 131. — P. 568–580.
6. *Namanjeet, Ahluwalia.* Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women / N. Ahluwalia [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — № 79. — P. 516–521.
7. The effect of iron deficiency anemia on the function of immune system / C. Ekiz [et al.] // *Hematol. J.* — 2005. — № 5. — P. 579–583.
8. *Gera, T.* Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review / T. Gera, H. P. Sachdev // *Br. Med. J.* — 2002. — № 325. — P. 1142–1144.
9. Sepsis: the critical role of iron / J. Bullen [et al.] // *Microbes Infect.* — 2000. — № 2. — P. 409–415.
10. *Ganz, T.* Iron sequestration and anemia of inflammation / T. Ganz, E. Nemeth // *Semin Hematol.* — 2009. — № 46. — P. 387–393.
11. *Gunter, W.* Anemia of Chronic Disease / W. Gunter, T. Lawrence // *N Engl J Med.* — 2005. — № 352. — P. 1011–1023.
12. *Jurado, R. L.* Iron, infections, and anemia of inflammation / R. L. Jurado // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — № 25. — P. 888–895.
13. *Beaumont, C.* Recycling iron in normal and pathological states / C. Beaumont, C. Delaby // *Semin Hematol.* — 2009. — № 46. — P. 328–338.
14. *Weinberg, E. D.* Iron availability and infection / E. D. Weinberg // *Biochim Biophys Acta.* — 2009. — № 1790. — P. 600–605.
15. *Zarychanski, R.* Anemia of chronic disease: A harmful disorder or an adaptive, beneficial response? / R. Zarychanski, S. Donald Houston // *CMAJ.* — 2008. — № 179. — P. 333–337.

Поступила 13.01.2012

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.36-004:616.9

ИНФЕКЦИИ У УМЕРШИХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВНЕ СТАЦИОНАРА

Д. И. Гавриленко, Л. В. Романьков, Д. П. Иваньков



**Гомельский государственный медицинский университет  
Управление по Гомельской области Государственной службы  
медицинских судебных экспертиз**

Проанализированы результаты судебно-медицинской экспертизы 70 пациентов с циррозом печени (ЦП), умерших вне стационара. Целью исследования было определение частоты, структуры и особенностей инфекционных осложнений у этой категории обследованных. В результате исследования установлено, что инфекционные осложнения, сопутствующие ЦП, выявляются у 24 (34,29 %) умерших. Чаще других осложнений наблюдались пневмонии (17,1 %), инфекции мочевых путей (10 %) и пролежни (5,7 %). Инфекционные осложнения при ЦП чаще развиваются у женщин и способствуют возникновению почечной недостаточности (некротического нефроза). Таким образом, для амбулаторных больных ЦП инфекционные осложнения являются не менее актуальными.

Ключевые слова: умершие с ЦП, инфекции.

**INFECTIONS IN THE DECEASED WITH LIVER CIRRHOSIS OUT OF HOSPITAL**

**D. I. Gavrilenko, L. V. Romankov, D. P. Ivankov**

**Gomel State Medical University  
Department of Gomel Region for Public Service of Medical Legal Expertise**

The results of the forensic medical examination of 70 patients deceased from cirrhosis out of hospital have been analyzed. The aim of the research was to define frequency, structure and features of infectious complications in that category of the patients. As a result of the study it was established that 24 (34,29 %) of the deceased revealed infectious complications associated with cirrhosis. The most prevalent infectious complications were as follows: pneumonia (17,1 %), urinary tract infections (10 %) and decubitus (5,7 %). The infectious complications in cirrhosis were more common for women and caused renal insufficiency (necrotic nephrosis). Thus, infectious complications in cirrhotic outpatients are nevertheless very prevailing.

Key words: deceased from cirrhosis, infections.

**Введение**

Бактериальные инфекции — одна из значимых причин тяжелого течения цирроза печени (ЦП) и летальных исходов. Наиболее частые бактериальные осложнения включают спонтанный бактериальный перитонит, пневмонию, мочевую инфекцию и инфекции мягких тканей. Как правило, инфекции развиваются у лиц с декомпенсированным ЦП. Такие пациенты имеют сопутствующие изменения ретикулоэндотелиальной системы, снижение опсонизирующей активности асцитической жидкости (АЖ), нарушение функции нейтрофилов. Бактериальные инфекции провоцируют развитие системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности, в том числе гемодинамических нарушений и почечной дисфункции, что приводит к летальному исходу. Пациент с циррозом печени в условиях стационара — уязвимый объект для сапрофитных бактерий и агрессивной госпитальной микрофлоры. Более 25 % случаев смерти больных ЦП связаны с бактериальными инфекциями. Публикации ведущих зарубежных исследователей содержат

данные преимущественно о распространенности и структуре бактериальных инфекций у госпитализированных пациентов с ЦП. Поэтому представляется интересным изучение особенностей бактериальных осложнений у больных ЦП, возникающих вне стационара.

**Цель**

Определить частоту, структуру и некоторые особенности инфекционных осложнений у пациентов с ЦП, умерших вне стационара.

**Материал и методы исследования**

Проанализированы результаты патологоанатомических исследований (судебно-медицинских экспертиз) 70 пациентов с ЦП, умерших в г. Гомеле вне стационара. При этом были использованы данные архива Управления по Гомельской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз. Диагноз ЦП устанавливался на основании макро- и морфологических признаков заболевания.

Общие данные о пациентах с ЦП, умерших вне стационара и подвергшихся экспертизе, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов с циррозом печени, умерших вне стационара

Характеристики	n	%	M + σ	Me
Возраст, лет	70	100	50,44 ± 12,01	52,5
Пол:				

— мужчины	39	55,7	48,53 ± 11,96	50
— женщины	31	44,3	52,83 ± 11,83	54
Возраст мужчин, лет:	39	55,7	48,53 ± 11,96	
— 18–45	14	20	35,14 ± 6,24	32,5
— 46–65	21	30	54 ± 4,81	53
— 66 и более	4	5,7	66,75 ± 0,50	67
Возраст женщин, лет:	31	44,3	52,83 ± 11,83	
— 18–45	8	11,4	37,62 ± 5,2	39,5
— 46–65	19	27,2	54,89 ± 4,16	55
— 66 и более	4	5,7	73,5 ± 4,5	72

Из 70 проанализированных секционных случаев лица мужского пола составили 39 (55,7 %), женского — 31 (44,3 %). Средний возраст мужчин на момент смерти составил 48,53 ± 11,96 года, женщин — 52,83 ± 11,83 года. Статистически значимых различий по возрасту у мужчин и женщин с ЦП, умерших вне стационара, не получено ( $t = -1,500$ ,  $p = 0,137$ ).

Учитывая специфику судебно-медицинской экспертизы трупа, не представлялось возможным в полной мере оценить этиологическую структуру ЦП у умерших вне стационара. Однако на основании комплексной оценки результатов химического исследования крови (наличие этилового спирта в крови и тканях),

морфологических (признаки алкогольной болезни) и анамнестических (социальный статус, показания родственников) данных удалось установить алкогольную природу ЦП у 32 (45,7 %) умерших вне стационара. Этиология ЦП остальных 38 (54,3 %) умерших осталась неуточненной (таблица 2).

Статистически значимых различий по этиологии ЦП у мужчин и у женщин не наблюдалось.

Оценка степени тяжести ЦП из-за отсутствия прижизненных клинических и лабораторных данных не проводилась.

Проанализированы причины смерти по результатам судебно-медицинской экспертизы умерших с ЦП вне стационара (таблица 3).

Таблица 2 — Этиологическая структура цирроза печени у умерших вне стационара

Этиология	Все пациенты (n = 70)		Мужчины (n = 39)		Женщины (n = 31)		$\chi^2$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Алкогольный	32	45,7	18	46,2	14	45,2	0,01	0,934
Неуточненный	38	54,3	21	53,8	17	54,8		

Таблица 3 — Причины смерти пациентов с циррозом печени, умерших вне стационара

Причина смерти	Все пациенты (n = 70)	
	абс.	%
Некротический нефроз	26	37,1
Декомпенсация цирроза печени	23	32,9
Кровотечение из варикозных вен	14	20,0
Острая печеночно-почечная недостаточность	4	5,7
Полиорганная недостаточность	3	4,3

Наиболее частой причиной смерти (37,1 % случаев) указывалась почечная недостаточность вследствие дистрофии или некроза эпителия почечных канальцев. В 32 % случаев смерть наступила в результате декомпенсации ЦП и у 14 умерших — в результате кровотечения из варикозных вен (пищевода, желудка, толстой кишки) и массивной кровопотери. В 3 случаях, учитывая наличие сопутствующих патологических состояний (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, дыха-

тельная недостаточность), причиной смерти была определена полиорганная недостаточность.

Для реализации целей исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — умершие с ЦП, у которых были выявлены инфекционные осложнения; 2 группа — умершие с ЦП, у которых инфекционных осложнений выявлено не было. Некоторые характеристики 1 и 2 групп будут приведены в разделе «Результаты исследования и их обсуждение».

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica», 6.0. Результаты обработаны с помощью непараметрической статистики. Для сравнительного анализа симметричных вариационных рядов использовался критерий Стьюдента (t). Описательная статистика представлена минимальным (Min) и максимальным (Max) значениями, медианой (Me). Изучение частоты признаков проводилось с использованием 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ), а их сравнение — на основании критерия  $\chi^2$ . За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95 % ( $P < 0,05$ ).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Таблица 4 — Структура инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени, умерших вне стационара

Инфекционные осложнения	Число инфекционных осложнений	Доля в общей группе умерших пациентов с циррозом печени, n = 70
	абс.	% (95 % ДИ)
Спонтанный бактериальный перитонит	1	1,4
Пневмония	12	17,1 (8,3–25,9)
Пиелонефрит	7	10,0 (3,0–17,0)
Менингит	1	1,4
Туберкулез	1	1,4
Флегмона стенки желудка	1	1,4
Гнойный оментит	1	1,4
Перикардит	1	1,4
Микоплазмоз легких	1	1,4
Пролежень	4	5,7 (0,3–11,1)

Из данных таблицы 1 следует, что спектр наиболее частых инфекционных осложнений был традиционным для ЦП: пневмония (17,1 %), пиелонефрит (10,0 %). У 4 пациентов (5,7 %) выявлены пролежни разной локализации (крестцовой, ягодичной зон и области тазобедренного сустава). Характерное для ЦП с асцитом осложнение — спонтанный бактериальный перитонит был обнаружен только в одном случае (1,4 %). Этот диагноз был установлен на основании морфологических изменений листков брюшины и исследования клеточного состава АЖ.

Таблица 5 — Варианты сочетаний инфекционных осложнений

Нозологические формы	n
Пневмония + менингит	1
Пневмония + пиелонефрит + перикардит	1
Инфильтративный туберкулез легких + микоплазмоз легких + пролежни	1
Флегмона стенки желудка + гнойный оментит	1

При этом смешанные варианты инфекционной патологии были диагностированы у 3 пациентов с ЦП алкогольной этиологии. Это: мужчина

По результатам судебно-медицинской патоморфологической экспертизы 70 пациентов с ЦП, умерших вне стационара, у 24 (34,29 %; 95 % ДИ 23,18–45,40 %) обследованных были выявлены инфекционные осложнения. Это соответствует данным большинства исследователей, изучавших эту проблему у аналогичных пациентов, проходивших стационарное лечение. Общее число установленных бактериальных осложнений составило 30, так как у 4 обследованных имела место сочетанная инфекционная патология. Характеристика структуры инфекционных осложнений и частота их выявления представлены в таблице 4.

Таким образом, в структуре инфекционных осложнений преобладали пневмонии (50 % всех случаев инфекций), а их частота в общей группе составила 17,1 % (95 % ДИ 8,3–25,9). Воспалительный процесс в легких захватывал от одного до нескольких сегментов, то есть были диагностированы очаговые пневмонии. У 6 (50 %) пациентов пневмония сочеталась с гидротораксом.

У 4 пациентов были выявлены сочетания инфекционных осложнений. Варианты их представлены в таблице 5.

32 лет — инфильтративный туберкулез легких, микоплазмоз легких и пролежни; мужчина 67 лет — пневмония, пиелонефрит и перикардит; женщина

60 лет — флегмона стенки желудка и гнойный оментит. И только у одной женщины 54 лет с ЦП неуточненной этиологии было обнаружено сочетание пневмонии и менингита. Статистический анализ приведенных данных не целесообразен в силу незначительного количества наблюдаемых случаев, однако складывается впечатление, что алкогольная этиология заболевания способствует возникновению более тяжелых вариантов инфекционных осложнений при ЦП.

Далее был проведен сравнительный анализ 1 и 2 групп обследованных (таблица 6).

Таблица 6 — Сравнительная характеристика пациентов 1 и 2 групп

Параметры	Группа 1 (n = 24)			Группа 2 (n = 46)			t/ $\chi^2$ (p)
	n	%	M $\pm$ $\sigma$	n	%	M $\pm$ $\sigma$	
Возраст, лет	24	100	53,16 $\pm$ 13,20	46	100	49,02 $\pm$ 11,23	1,379 (0,172)
Пол:							
— мужчины	9	37,5	52,77 $\pm$ 11,94	30	65,2	47,26 $\pm$ 11,86	4,910 (0,026)
— женщины	15	62,5	53,40 $\pm$ 14,30	16	34,8	52,30 $\pm$ 19,40	
Этиология:							
— алкогольный	8	33,3		24	52,2		2,260 (0,133)
— неуточненный	16	66,7		22	47,8		
Асцит	17	70,8		34	73,9		0,080 (0,783)
Печеночный гидроторакс	6	25,0		18	39,1		1,400 (0,237)
Некротический нефроз	14	58,3		12	26,1		7,020 (0,008)

Пациенты 1 и 2 групп статистически не различались по возрасту ( $t = 1,379$ ,  $p = 0,172$ ), этиологии ЦП ( $\chi^2 = 2,260$ ,  $p = 0,133$ ), наличию проявлений портальной гипертензии, таких как печеночный гидроторакс ( $\chi^2 = 1,400$ ,  $p = 0,237$ ) и асцит ( $\chi^2 = 0,080$ ,  $p = 0,783$ ). Установлено, что различные инфекционные осложнения встречались достоверно чаще у женщин, чем у мужчин ( $\chi^2 = 4,910$ ,  $p = 0,026$ ). Кроме того, по результатам гистологического исследования ткани почек некроз эпителия почечных канальцев (некротический нефроз) достоверно чаще развивался в группе умерших с инфекционными осложнениями ( $\chi^2 = 7,020$ ,  $p = 0,008$ ).

В 1 (1,4 %) случае (группа 1) были выявлены признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания — у женщины с сочетанием пневмонии и менингита. Достоверных различий по синдрому ДВС в селективных группах не получено ( $\chi^2 = 1,940$ ,  $p = 0,163$ ).

Среди пациентов 1 группы лишь у одного (имевшего пролежни разной локализации) был эпизод кровотечения из варикозных вен пищевода.

### Выводы

1. Инфекционные осложнения ЦП по результатам судебно-медицинской экспертизы

Средний возраст умерших с ЦП вне стационара с обнаруженными инфекционными осложнениями составил  $53,16 \pm 13,20$  года ( $Me = 53,5$ ). По возрасту мужчины и женщины не отличались. Инфекционные осложнения чаще выявлялись у женщин ( $\chi^2 = 4,910$ ,  $p = 0,026$ ). У большей части умерших группы 1 (62,5 %) причину ЦП установить не удалось, однако достоверных различий по этиологии между группами не было ( $\chi^2 = 2,260$ ,  $p = 0,133$ ).

обнаружены у 24 умерших вне стационара (34,29 %; 95 % ДИ 23,18–45,40 %), что соответствует данным большинства подобных исследований, выполненных у госпитализированных пациентов [1–5]. Таким образом, для амбулаторных больных ЦП инфекционные осложнения являются не менее распространенной и актуальной проблемой.

2. Инфекционные осложнения достоверно чаще развиваются у женщин, страдающих ЦП ( $\chi^2 = 4,910$ ,  $p = 0,026$ ).

3. Некротический нефроз достоверно чаще формировался в группе умерших с инфекционными осложнениями ( $\chi^2 = 7,020$ ,  $p = 0,008$ ), что подтверждает теорию развития почечной дисфункции на фоне бактериальных осложнений при ЦП.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club / F. Wong [et. al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 718–725.
2. Garsia-Tsao, G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis / G. Garsia-Tsao // J Hepatol. — 2005. — Vol. 42. — P. 85–92.
3. Mathurin, S. Medicina infections in hospitalized patients with cirrhosis / S. Mathurin, A. Chapelet // Medicina (B Aires). — 2009. — Vol. 69. — P. 229–238.

4. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis / P. Tandon [et al.] // *Semin Liv Dis.* — 2008. — Vol. 28. — P. 26–42.

5. Thoracic complications of liver cirrhosis: radiologic findings / Y. K. Kim [et al.] // *RadioGraphics.* — 2009. — Vol. 29. — P. 825–837.

Поступила 31.01.2012

УДК 616.523-037-097:615.37

**ПРЕДИКТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПАРАМЕТРОВ  
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОГРАММЫ  
В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

**М. В. Злотникова, И. А. Новикова**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Проведена оценка значимости параметров свободнорадикального окисления и иммунологических показателей при прогнозировании эффективности иммунокорректирующей терапии у пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией. Установлено, что исходными лабораторными признаками благоприятного прогноза иммуномодулирующего лечения являются нормальные значения вторичных продуктов окисления фосфолипидов эритроцитов, базального НСТ-теста и содержание CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-клеток. Признаками неблагоприятного прогноза эффективности лечения являются повышенное содержание вторичных продуктов окисления фосфолипидов эритроцитов, базального НСТ-теста и сниженное относительное количество CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Ключевые слова: хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция, иммунограмма, свободнорадикальное окисление, прогноз.

**PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF LIPID PEROXIDATION AND IMMUNOGRAM PARAMETERS  
IN THE ASSESSMENT OF IMMUNOMODULATING THERAPY EFFECTIVENESS  
IN PATIENTS WITH RECURRENT HERPES INFECTION**

**M. V. Zlotnikova, I. A. Novikova**

**Gomel State Medical University**

The significance of lipid peroxidation and immune parameters to predict effectiveness of immunomodulating therapy in patients with chronic recurrent herpes infection has been assessed. It has been established that normal augmentation of second (trienic conjugates) products of lipid peroxydation in erythrocytes, levels of basal NBT-test and unchanged concentration of CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-cells are reference predictors of favorable prognosis for the immunomodulating treatment. The predictors of unfavorable prognosis of the treatment effectiveness are increase of basal NBT-test levels, augmentation of second (trienic conjugates) and decreased number of CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-lymphocytes.

Key words: lipid peroxidation, herpes infection, immune parameters, prognosis.

**Введение**

Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, возможность их распространения практически всеми известными путями передачи позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпесвирусные инфекции в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии в текущем столетии [1, 2]. Временная потеря трудоспособности и склонность к частым обострениям ставят хроническую рецидивирующую герпетическую инфекцию (ХРГИ) в ранг социально значимой патологии.

Доказано, что в развитии и прогрессировании ХРГИ важнейшее значение имеет нарушение нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы, что позволяет относить ХРГИ к проявлениям вторичной иммунной недостаточности [3]. Поэтому в комплекс лечения пациентов с ХРГИ принято включать иммуномодулирующие препараты [3–5].

Однако, по данным различных авторов, у части пациентов с ХРГИ (в 20–50 % случаев) какого-либо клинического улучшения состояния даже на фоне иммуномодулирующей терапии достигнуть не удается [3, 6, 8]. Это свидетельствует о целесообразности разработки подходов к подбору иммуномодуляторов и прогнозирования их эффективности. В качестве контроля состояния иммунологической реактивности при ХРГИ широко используется иммунограмма, включение в которую минорных субпопуляций позволяет значительно повысить информативность обследования [2, 3, 8]. Ранее нами показана целесообразность лабораторной оценки показателей свободнорадикального окисления (СРО), которые позволяют проводить мониторинг течения ХРГИ [11].

Известно, что иммунокоррекция должна проводиться под контролем иммунограммы [4]. Стандартная иммунограмма включает такие показатели, как содержание CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов, им-

муноглобулинов (Ig) классов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), спонтанный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТб, НСТс), фагоцитарный индекс (ФИ). Однако исследования показали, что стандартная иммунограмма часто не изменена при ХРГИ и не имеет положительной динамики в процессе иммунокоррекции, что значительно снижает ее информативность для контроля эффективности терапии [2, 3].

В предыдущих работах мы показали, что повышение клинической значимости иммунограммы может быть достигнуто за счет включения в перечень показателей так называемых «минорных» субпопуляций (CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-клетки) [9–10], а также благодаря включению в лабораторное обследование параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ/АОЗ) [11–12].

**Цель**

Оценить значимость показателей иммунограммы и СРО при прогнозировании эффективности иммуномодулирующей терапии у пациентов с ХРГИ.

**Материалы и методы**

Под наблюдением находились 42 пациента с тяжелым течением ХРГИ в стадии ремиссии заболевания (6 мужчин и 36 женщин в возрасте от 19 до 46 лет). Продолжительность за-

болевания составляла от 1 до 12 лет, частота рецидивирования 6 и более раз в год. Преобладала назолабиальная локализация герпетических высыпаний (у 29 (69 %) пациентов), сочетанные поражения (лабиальные и аногенитальные) отмечались у 13 (31 %).

Пациенты ранее неоднократно получали противовирусную терапию, однако в связи с ее неэффективностью были направлены в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) для проведения иммунокорректирующей терапии.

В качестве иммуномодулирующих препаратов применяли ликолипид сублингвально по ¼ таблетки (10 мг) 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 5 недель или полиоксидоний ректально по 1 суппозиторию 6 мг 1 раз в сутки на ночь, первые 3 дня ежедневно, а затем с интервалом 48 часов, 10 суппозитория. Ранее пациенты иммуномодулирующего лечения не получали. Далее пациентов наблюдали амбулаторно в течение 6 месяцев после завершения курса иммунокоррекции, а затем катamnестически было выделено 2 группы пациентов в зависимости от эффективности терапии. Для объективной оценки состояния пациента использовали систему балльной градации до проведения иммунокорректирующей терапии и после прохождения полного цикла терапии, предложенную Н. В. Шперлингом, 2008 (таблица 1).

Таблица 1 — Балльная оценка тяжести проявлений рецидивов у пациентов с ХРГИ (Н.В. Шперлинг, 2008)

Симптом	Степень выраженности симптомов, баллы		
	1	2	3
Боль, зуд, жжение в области высыпаний	Маловыраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общее недомогание	Отсутствует	Имеется	Выраженное
Наличие пузырьков, язв, трещин	Единичные	Небольшое количество	Множественные
Эритема и отечность	Маловыраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общая площадь высыпаний	До 2 см <sup>2</sup>	От 2 до 5 см <sup>2</sup>	Более 5 см <sup>2</sup>
Температура тела	Норма	Повышение до 37,2 °С	Повышение более 37,2 °С
Увеличение регионарных лимфатических узлов	Отсутствует	Единичные	Множественные
Парестезии	Отсутствуют	Умеренно выраженные	Сильно выраженные

Данная таблица 1 позволяет показать выраженность клинических симптомов при обострении ХРГИ (боль, зуд, жжение в области высыпаний, общее недомогание, наличие везикул, язв, трещин, выраженность эритемы и отечности, общая площадь высыпаний, повышенная температура тела, увеличение регионарных лимфатических узлов и наличие парестезий) и оценить их по балльной системе [7]. Эффективность терапии рассчитывали как разницу между количеством баллов, набранных в момент обострения — до и после иммунокоррекции. Уменьшение количества набранных баллов у пациентов, обследованных в момент обострения, после проведенной иммунокорректирующей терапии считалось частичным положительным эффектом; отсутствие рецидивов ХРГИ в течение наблюдаемого срока — полным положительным эффектом. Увеличение

количества баллов либо отсутствие изменений в балльной оценке рассматривалось как отсутствие позитивной динамики.

Полный клинический эффект (отсутствие рецидивов инфекции) наблюдался у 5 обследованных, частичный положительный эффект (уменьшение частоты, длительности периода обострения, снижение выраженности клинических симптомов ХРГИ) — у 15 пациентов. На основании оценки эффективности иммунокорректирующей терапии были сформированы 2 группы: I — лица с полным и частичным положительным эффектом (n = 20), II — пациенты с отсутствием позитивной динамики (n = 22). Следует отметить, что различий между группами по полу, возрасту, длительности анамнеза и частоте обострений не выявлено.

Лабораторное иммунологическое обследование проводилось при поступлении пациента

в отделение до назначения медикаментозной терапии, а у 10 пациентов и через 10–14 дней после завершения курса иммунокоррекции (непосредственная эффективность терапии). Определяли абсолютное (абс.) и относительное (%) содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлюориметрии [13]; IgA, IgM, IgG в сыворотке крови иммунотурбидиметрически [14]; ЦИК в сыворотке методом преципитации полиэтиленгликолем [15]; поглотительную активность нейтрофилов в реакции фагоцитоза *S. aureus*; супероксид-анион-продуцирующую функцию нейтрофилов в реакции базального и стимулированного *S. aureus* теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТб, НСТс); показатели СРО — диеновые конъюгаты (ДК), сопряженные триены (СТ), основания Шиффа (ОШ) [16].

Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, которые по данным анкетирования, опроса и лабораторного обследования (общий и биохимический анализ крови) не имели клинико-лабораторных признаков иммунологической

недостаточности и обострений сопутствующих заболеваний. Различий по поло-возрастным показателям между контрольной группой и группами больных не выявлено.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов ввиду отсутствия согласия данных с нормальным распределением. Результаты выражали в виде Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Для оценки клинической информативности показателей применяли метод логистической регрессии. Оценку предсказательной ценности предикторов (маркеров) и выбор их пороговых значений проводили с применением ROC — кривых в программе SPSS, 13.0.

#### Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа параметров липопероксидации и иммунного статуса у пациентов с различным эффектом иммунокорректирующей терапии приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 — Исходные иммунологические показатели у пациентов с различным клиническим эффектом иммуномодулирующей терапии

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа, n = 40	Пациенты с ХРГИ	
		положительный эффект терапии (I группа, n = 20)	отсутствие эффекта терапии (II группа, n = 22)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,8 (5,1; 7,0)	5,7 (4,8; 7,3)	4,9 (4,4; 6,6)
Лимфоциты, %	33,5 (26,5; 38,7)	33,5 (27,1; 39,7)	35,2 (29,0; 42,3)
CD3 <sup>+</sup> , %	71,3 (66,0; 75,0)	71,2 (67,1; 75,6)	69,7 (67,1; 77,3)
CD3 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	1,23 (1,00; 1,67)	1,35 (1,11; 1,67)	1,37 (1,19; 1,60)
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %	1,5 (0,8; 2,3)	1,8 (1,2; 2,7)*	3,6 (2,1; 4,4)*
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,03 (0,02; 0,04)	0,03 (0,02; 0,06)*	0,06 (0,03; 0,08)*
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> , %	42,0 (35,4; 46,6)	42,4 (37,9; 46,1)	44,1 (41,4; 47,6)
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,76 (0,61; 0,96)	0,77 (0,62; 1,02)	0,80 (0,70; 1,11)
CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> , %	23,6 (20,8; 26,8)	24,0 (20,4; 26,9)	24 (19,8; 26,9)

Окончание таблицы 1

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа, n = 40	Пациенты с ХРГИ	
		положительный эффект терапии (I группа, n = 20)	отсутствие эффекта терапии (II группа, n = 22)
CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,43 (0,33; 0,58)	0,44 (0,33; 0,59)	0,44 (0,32; 0,51)
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup> , %	3,3 (2,3; 4,2)	3,9 (2,7; 5,3)*	5,0 (3,1; 8,4)*
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,04 (0,03; 0,05)	0,06 (0,04; 0,09)*	0,07 (0,05; 0,23)*
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	1,8 (1,4; 2,1)	1,8 (1,4; 2,2)	1,8 (1,5; 2,3)
CD19 <sup>+</sup> , %	10,5 (9,1; 12,4)	9,9 (8,1; 11,7)	8,1 (6,7; 9,7)*
CD19 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,17 (0,15; 0,24)	0,16 (0,13; 0,24)	0,15 (0,11; 0,19)*
CD3 <sup>-</sup> 16/56 <sup>+</sup> , %	13,4 (8,8; 17,5)	13,4 (10,5; 17,5)	12,5 (10,5; 18,6)
CD3 <sup>-</sup> 16/56 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,22 (0,15; 0,34)	0,24 (0,17; 0,34)	0,25 (0,17; 0,35)
CD3 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> , %	3,5 (2,5; 5,8)	4,8 (3,2; 6,1)	2,6 (2,0; 3,7)*,**
CD3 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,07 (0,05; 0,11)	0,06 (0,04; 0,10)	0,05 (0,04; 0,12)
CD8 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	8,0 (4,8; 10,6)	7,9 (5,4; 10,3)	7,6 (5,1; 7,9)
CD8 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> , %	0,14 (0,07; 0,23)	0,13 (0,09; 0,24)	0,12 (0,09; 0,14)
CD3 <sup>-</sup> 8 <sup>+</sup> , %	5,5 (3,5; 8,0)	4,9 (3,6; 6,6)	5,7 (3,4; 6,3)

CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	0,11 (0,06; 0,14)	0,08 (0,06; 0,013)	0,08 (0,06; 0,12)
Ig G, г/л	12,53 (11,27; 14,43)	12,4 (11,0; 14,1)	11,7 (10,0;13,10)
Ig A, г/л	2,29 (1,70; 3,13)	2,47 (1,83; 2,86)	2,67 (2,23; 2,98)
Ig M г/л	1,69 (1,20; 2,18)	1,59 (1,20; 2,12)	1,23 (1,13; 1,58)*,**
ЦИК, ед.	28 (12; 44)	44 (24; 54)	60 (51; 73)*
ФИ, %	73(68;77)	73 (68; 78)	74 (71; 79)
НСТ б, %	10(8;18)	14 (9; 16)	21 (14; 26)*,**
НСТ с, %	57(48;62)	53 (48; 60)	55 (47; 58)
ИРР, ед.	0,7(0,7;0,8)	0,7 (0,6; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)

\* Различие значимо в сравнении с группой здоровых лиц, \*\* различие значимо в сравнении групп пациентов (p < 0,05)

Как видно из данных таблицы 2, у пациентов с положительным клиническим эффектом исходные показатели иммунограмм характеризовались более высоким содержанием CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов (p% = 0,001; p<sub>абс</sub> = 0,001), CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-клеток (p% = 0,001; p<sub>абс</sub> = 0,005) по сравнению с контрольными значениями. В то же время у пациентов с отсутствием клинического эффекта иммунокорректирующей терапии (II группа) отмечалось сниженное число В-лимфоцитов (p% = 0,003; p<sub>абс</sub> = 0,03) и CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-клеток (p% = 0,02), а также повышенное CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов (p% = 0,001; p<sub>абс</sub> = 0,003), CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-клеток (p% = 0,01; p<sub>абс</sub> = 0,03). Кроме этого у пациентов II группы наблюдалась

сниженная концентрация IgM и повышенная базальная кислородпродуцирующая активность нейтрофилов по сравнению с контрольной группой (p = 0,03 и p = 0,010 соответственно).

При сравнительном анализе иммунологических параметров у пациентов II группы по сравнению с I группой выявлено более низкое содержание CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-клеток (p<sub>отн</sub> = 0,02) и концентрации Ig M (p = 0,028), при этом наблюдалась повышенная базальная кислородпродуцирующая активности нейтрофилов (НСТ<sub>б</sub>) (p = 0,036).

Результаты сравнительного анализа показателей СРО у пациентов с различным клиническим эффектом иммуномодулирующей терапии приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Исходные параметры СРО у пациентов с различным клиническим эффектом иммуномодулирующей терапии

Наименование показателя, ед. измерения	Контрольная группа, n = 40	Пациенты с ХРГИ	
		положительный эффект (I группа, n = 15)	отсутствие эффекта (II группа, n = 18)
Пероксидация нейтральных липидов (гептановая фаза)			
ДК плазмы	0,754(0,644;0,820)	0,785(0,651;0,830)	0,830(0,713;0,851)
ДК эритроцитов	0,790(0,675;0,854)	0,706(0,618;0,854)	0,698(0,585;1,041)
СТ плазмы	0,270(0,196;0,302)	0,300(0,232;0,329)	0,329(0,301;0,395)*,**
СТ эритроцитов	0,285(0,260;0,293)	0,301(0,268;0,376) *	0,461(0,314;0,662)*
ОШ плазмы	0,016(0,010;0,020)	0,018(0,012;0,026) *	0,026(0,017;0,035) *
ОШ эритроцитов	0,020(0,010;0,025)	0,023(0,010;0,035)	0,017(0,007;0,029)

Окончание таблицы 3

Наименование показателя, ед. измерения	Контрольная группа, n = 40	Пациенты с ХРГИ	
		положительный эффект (I группа, n = 15)	отсутствие эффекта (II группа, n = 18)
Пероксидация фосфолипидов (изопропанольная фаза)			
ДК плазмы	0,771(0,674;0,832)	0,806(0,679;0,891)	0,889(0,833;0,946)*
ДК эритроцитов	0,698(0,650;0,730)	0,726(0,660;0,899)	0,922(0,846;1,050)*,**
СТ плазмы	0,290(0,236;0,313)	0,315(0,250;0,464)*	0,511(0,431;0,595)*
СТ эритроцитов	0,302(0,277;0,402)	0,402(0,302;0,430)	0,550(0,464;0,768)*,**
ОШ плазмы	0,017(0,012;0,020)	0,020(0,013;0,055)*	0,050(0,025;0,076)*
ОШ эритроцитов	0,018(0,010;0,020)	0,050(0,019;0,118)*	0,112(0,057;0,210)*
Показатели антиоксидантной системы			
Церулоплазмин в плазме, мг/л	231(219;309)	309,5(230;376) *	351,2(332;458)*
Супероксиддисмутаза, ед. активности	16,1(13,0;19,5)	18,5(14,5;21,5)	19,1(14,7;24,1)
Каталаза, мкат/л	81,7(66,5;98,0)	89,0(71,2;129,2)*	132,1(98,5;162,6)*



\* Различие значимо в сравнении с группой здоровых лиц; \*\* различие значимо в сравнении групп пациентов ( $p < 0,05$ )

Как видно из таблицы 3, у пациентов с положительным эффектом иммунокорригирующей терапии наблюдалось повышение содержания вторичных продуктов (СТ) окисления нейтральных липидов эритроцитов ( $p = 0,04$ ) и фосфолипидов плазмы ( $p \leq 0,001$ ), а также конечных продуктов (ОШ) нейтральных липидов плазмы ( $p = 0,017$ ) и фосфолипидов плазмы и эритроцитов ( $p = 0,005$  и  $p \leq 0,001$ ). Также у пациентов I группы наблюдалась активация АОЗ, выражающаяся в повышении концентрации ЦП и каталазы эритроцитов ( $p = 0,005$  и  $p = 0,010$ ).

У пациентов II группы наблюдалось повышение содержания первичных продуктов (ДК) окисления фосфолипидов плазмы и эритроцитов ( $p = 0,014$  и  $p = 0,001$ ), СТ нейтральных липидов и фосфолипидов плазмы и эритроцитов ( $p \leq 0,001$ ), а также ОШ нейтральных липидов плазмы и фосфолипидов плазмы и эритроцитов ( $p \leq 0,01$ ). Увеличение активности каталазы эритроцитов и ЦП было статистически значимо по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,024$  и  $p = 0,003$ ).

При сравнительном анализе показателей липопероксидации у пациентов с различным эффектом иммунокорригирующей терапии обнаружено более высокое содержание ДК фосфолипидов эритроцитов, СТ нейтральных липидов плазмы и фосфолипидов эритроцитов у пациентов с отрицательным эффектом лечения ( $p = 0,009$ ;  $p = 0,035$  и  $p = 0,005$  соответственно). Также наблюдалась тенденция к повышению концентрации ЦП плазмы и активности каталазы эритроцитов у пациентов II группы.

Согласно рекомендациям К. А. Лебедева, эффект иммуномодулирующей терапии должен контролироваться исследованием показателей иммунного статуса в динамике лечения [2]. Поэтому далее мы провели сравнительный анализ показателей иммунограммы и СРО до начала и через 10–14 дней после завершения курса иммунокоррекции у 10 пациентов с ХРГИ в стадии ремиссии. Группа включала 1 мужчину и 9 женщин (средний возраст 32 года) с давностью заболевания 1–5 лет и частотой обострений более 6 раз в год. При динамичном обследовании пациентов (ремиссия-ремиссия) не было выявлено значимых различий в показателях иммунограммы и СРО между данными первичного и повторного их обследования (критерий

Вилкоксона). Это свидетельствует о том, что показатели иммунограммы и СРО не существенно изменяются при иммунокоррекции, и возможно, прогнозирование эффективности может проводиться и для пациентов, ранее принимавших иммуномодулирующие препараты.

Возможность предиктивной значимости параметров иммунограммы и СРО у пациентов с ХРГИ опосредуется вышеописанными различиями данных показателей в группах больных с различным клиническим эффектом иммуномодулирующей терапии.

На следующем этапе работы была проведена оценка клинической информативности показателей и произведен выбор наиболее значимых параметров ПОЛ/АОЗ и иммунограммы при комплексной их оценке. Для решения поставленной задачи мы использовали метод логистической регрессии, который позволяет рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных — предикторов [17]. В качестве независимых переменных использовали показатели липопероксидации и иммунного статуса, а ожидаемым событием рассматривали эффект иммунокорригирующей терапии — положительный или его отсутствие. Для проведения анализа применяли уравнение регрессии:

$$y = a + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n,$$

где:  $a$  — константа;  $b$  — коэффициенты логистической регрессии для каждой независимой переменной (предиктора);  $x$  — значения независимых переменных.

В связи с наличием большого количества переменных мы применили пошаговый метод для решения вопроса, какие из них являются наиболее значимыми в плане прогноза эффективности терапии и, следовательно, могут быть отобраны для дальнейшего использования в уравнении регрессии. В ходе анализа выявлены статистически значимые в плане прогноза эффективности терапии параметры:  $CD3^+16/56^+$ -лимфоциты, СТ фосфолипидов эритроцитов и базальный уровень кислородпродуцирующей активности нейтрофилов (таблица 4). Эти данные согласуются с результатами, приведенными в таблицах 2 и 3, указывающими, что именно эти показатели максимально изменялись у пациентов с различным эффектом иммуномодулирующей терапии.

Таблица 4 — Уровень значимости показателей ПОЛ/АОЗ и параметров иммунограммы в группах пациентов с различным эффектом иммунокорригирующей терапии

Наименование показателя	Уровень значимости различий между группами
-------------------------	--

НСТ <sub>б</sub>	0,006
СТ фосфолипидов эритроцитов	0,009
CD3 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> -лимфоциты	0,010
ДК фосфолипидов эритроцитов	0,010
Ig M	0,026
СТ нейтральных липидов плазмы	0,035

Дальнейший анализ мы проводили только по этим значимым параметрам при отдельном и комплексном их применении. Рассчитывали число правильно спрогнозированных исходов иммунокорректирующей терапии (истинные результаты) и неправильных прогнозов (ложные результаты) у пациентов по группам (группа I —

положительный эффект, группа II — отрицательный). В результате выявлено, что после добавления каждого предиктора к предыдущему (от шага 1 до шага 3) происходило возрастание процента верных прогнозов отдельно по группам и, особенно, по выборке в целом (таблица 5).

Таблица 5 — Клиническая информативность предикторов при отдельном и совместном их применении для прогноза терапии

Шаг	Спрогнозировано эффектов по группам		
	истинные результаты	ложные результаты	процент верных показателей (%)
Шаг 1 (CD3 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> )			
Группа 1 (n = 15)	9	6	60
Группа 2 (n = 18)	14	4	77,8
Суммарный процентный показатель			69,7
Шаг 2 (CD3 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> , СТ фосфолипидов эритроцитов)			
Группа 1 (n = 15)	13	2	86,7
Группа 2 (n = 18)	14	4	77,8
Суммарный процентный показатель			81,8
Шаг 3 (CD3 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup> , СТ фосфолипидов эритроцитов, НСТ <sub>б</sub> )			
Группа 1 (n = 15)	13	2	86,7
Группа 2 (n = 18)	15	3	83,3
Суммарный процентный показатель			84,8

Примечание. Шаг — последовательное увеличение числа применяемых предикторов (от 1 до 3)

Таким образом, при комплексном использовании выбранных предикторов информативность модели существенно возрастала. При этом доля корректных прогнозов для выборки в целом равна 84,8 %. В нашем случае мера определенности увеличивалась с добавлением каждого предиктора (CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>, СТ фосфолипидов эритроцитов, НСТ<sub>б</sub>), а при комплексном их использовании от значения 0,697 приближалась к 1, составляла 0,848 (или 84,8 %), что дополнительно отражало увеличение информативности модели.

Таким образом, как показал логистический анализ, содержание CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов, СТ фосфолипидов эритроцитов, уровень НСТ<sub>б</sub> в плазме у пациентов с ХРГИ можно использовать в качестве предикторов эффективности иммунокорректирующей терапии.

Для применения выбранных маркеров в клинической практике необходимо провести анализ чувствительности и специфичности. Для этого мы использовали построение ROC-

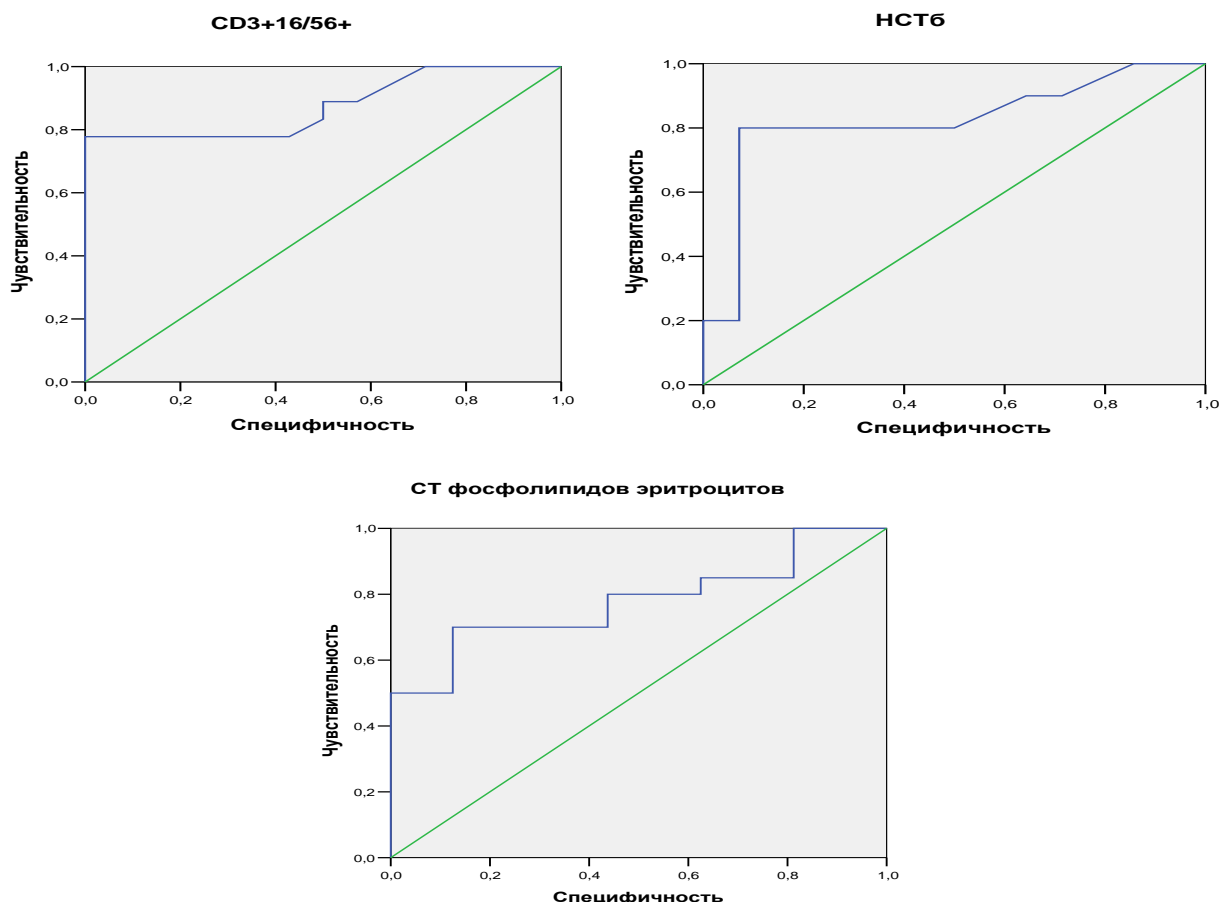
кривых в программе, 13.0. Под чувствительностью теста мы подразумевали долю правильных прогнозов отсутствия эффективности лечения у тех пациентов, у которых по полученным значениям предикторов предполагалось наличие отрицательного эффекта терапии. Эта величина в нашем случае характеризовала способность теста как можно точнее отбирать пациентов с сомнительным прогнозом эффективности иммуномодулирующей терапии. Под специфичностью теста мы подразумевали долю правильных прогнозов успешных эффектов лечения у тех пациентов, у которых по полученным значениям предикторов предполагалось наличие положительного результата терапии. Эта величина характеризовала способность теста обнаруживать исключительно пациентов с сомнительным наличием отрицательного эффекта терапии.

Исследуемую выборку анализировали в зависимости от эффекта проведенной иммунокорректирующей терапии. Для каждого значения порога отсека по показателям CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>, СТ

фосфолипидов эритроцитов, НСТб рассчитывали значения чувствительности и специфичности. График зависимости (кривая ROC) чувствительности и комплементарного значения специфичности строили следующим образом: по оси Y откладывалось значение чувствительности, по оси X — 1-специфичности. Графики дополняли прямой  $y = x$ , наклоненной под углом 45 градусов (диагональной линией), которая, как известно, необходима для обозначения нулевой степени

прогнозирования, то есть полной неразличимости (в нашем случае группы I и группы II).

Далее для определения предсказательной способности модели мы оценили, насколько близко полученная для каждого из предикторов кривая ROC расположена к левому верхнему углу графика (он соответствует 100 % правильно спрогнозированных исходов для обеих групп пациентов и 0 % неправильных прогнозов). На рисунке 1 изображены ROC-кривые для  $CD3^+16/56^+$ , СТ фосфолипидов эритроцитов, НСТб.



**Рисунок 1 — ROC-кривые для  $CD3^+16/56^+$ , СТ фосфолипидов эритроцитов, НСТб. По оси Y — значения чувствительности (в %/100), по оси X — 1-специфичности (в %/100). Прямая  $y = x$  (диагональная линия) соответствует полной неразличимости 2 групп пациентов или нулевой степени прогнозирования**

Для числового выражения характеристик ROC-кривых мы использовали оценку площади под кривой, которая обозначается как AUC (Area Under Curve), и для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степе-

нью прогнозирования — 1 [18]. Считается, что чем выше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель [19]. В таблице 6 приведены числовые значения и доверительный интервал для AUC по каждому из предикторов.

Таблица 6 — Значения площади под ROC-кривыми (AUC) для каждого из анализируемых предикторов

Параметр	AUC	Доверительный интервал (ДИ)	
		ДИ (-95 %)	ДИ (+95 %)
$CD3^+16/56^+$ -клетки	0,875	0,751	0,983
СТ фосфолипидов эритроцитов	0,821	0,670	0,973
НСТб	0,778	0,625	0,932

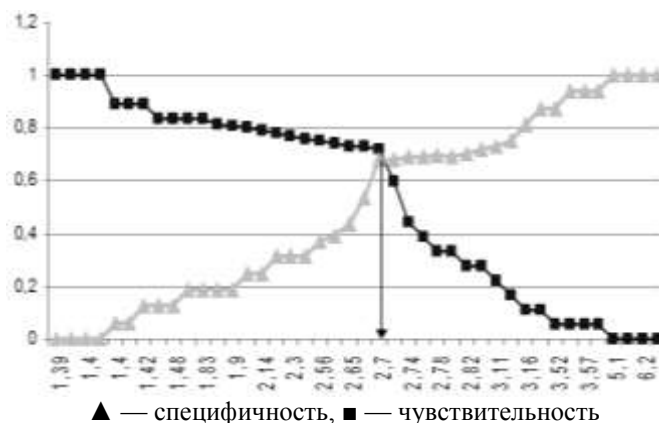
Согласно экспертной шкале значений площади под ROC-кривой [19], из таблицы 6 сле-

дует, что наибольшую предсказательную ценность и отличное качество как предиктор имеет

содержание CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-клеток (AUC = 0,875). Значение AUC для СТ равно 0,821, что соответствует очень хорошему качеству, и AUC для НСТ<sub>6</sub> достигает 0,778 — это хорошее качество.

Далее мы определили пороговые значения предикторов эффективности терапии, которые рассчитывали, исходя из точки оптимального баланса специфичности и чувствительности

используемого лабораторного теста. Установлено, что оптимальным пороговым значением для CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов как предиктора эффективности терапии является 2,7 % (72 % чувствительность и 69 % специфичность), для НСТ<sub>6</sub> — 17 % (79 % чувствительность и 72 % специфичность) и для СТ — 0,460 е.и.о. (69 % чувствительность и 67 % специфичность) (рисунки 2–4).



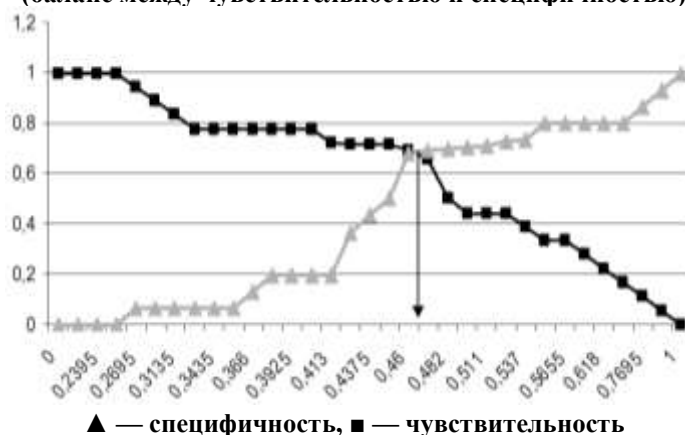
**Рисунок 2 — Точка баланса между чувствительностью и специфичностью и пороговое значение содержания CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов**

По оси Y отложены значения чувствительности и специфичности, выраженные в %/100. По оси X — содержание CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов в %. Пороговое значение — точка пересечения кривых (баланс между чувствительностью и специфичностью)



**Рисунок 3 — Точка баланса между чувствительностью и специфичностью и пороговое значение содержания НСТ<sub>6</sub>**

По оси Y отложены значения чувствительности и специфичности, выраженные в %/100. По оси X — содержание НСТ<sub>6</sub> в %. Пороговое значение — точка пересечения кривых (баланс между чувствительностью и специфичностью)



**Рисунок 4 — Точка баланса между чувствительностью и специфичностью и пороговое значение содержания СТ фосфолипидов эритроцитов**

По оси Y отложены значения чувствительности и специфичности, выраженные в %/100. По оси X — содержание СТ фосфолипидов эритроцитов в е.и.о. Пороговое значение — точка пересечения кривых (баланс между чувствительностью и специфичностью)

При этом в случае значений НСТ<sub>6</sub> и СТ фосфолипидов эритроцитов ниже, а CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов выше пороговых прогнозируется положительный эффект иммунокорректирующей терапии. При уровне показателей НСТ<sub>6</sub> и СТ фосфолипидов эритроцитов выше, а CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов ниже пороговых — отсутствие эффекта иммуномодулирующей терапии.

В клинической практике может возникнуть ситуация, когда изменение предложенных нами маркеров носит разнонаправленный характер. Для подобных случаев мы рассчитали параметры, необходимые для построения уравнения регрессии: константу и коэффициент логистической регрессии, а также проверили их значимость (таблица 7).

Таблица 7 — Результаты расчета коэффициентов логистической регрессии

Параметр	b	Уровень значимости
CD3 <sup>+</sup> 16/56 <sup>+</sup>	-0,708	0,010
НСТ <sub>6</sub>	0,213	0,006
СТ	9,998	0,009
Константа	-4,769	0,008

Примечание. b — коэффициент логистической регрессии

Как видно из данных таблицы 7, получили высоко значимые коэффициенты, и при комплексном использовании установленных предикторов константа а составляет -4,769, коэффициенты логистической регрессии равны (-)0,708, 0,213, 9,998 для CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-клеток, НСТ<sub>6</sub> и СТ соответственно. Рассчитанные коэффициенты можно использовать в уравнении логистической регрессии, приведенном нами ранее.

В результате формула приобрела следующий вид:

$$y = -4,769 - (-0,708 \times CD3^{+}16/56^{+}) - 0,213 \times НСТ_6 - 9,998 \times СТ$$

Далее вероятность наступления события (P) рассчитывали по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где: e — основания натуральных логарифмов (2,71).

При P < 0,5 — прогнозировали отрицательный эффект терапии, P > 0,5 — положительный результат лечения.

После установления возможности использовать вышеописанные предикторы для прогноза эффективности иммунокоррекции мы на базе отделения иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» испытали эффективность разработанной модели. Для этого было отобрано 17 пациентов, которые прошли полное лабораторно-иммунологическое обследование накануне иммунокоррекции. После оценки результатов лабораторного обследования мы провели предположительный прогноз эффективности терапии (ликопидом или полиоксидонием). В результате у 9 пациентов уровень предиктивных показателей был выше рассчитанных нами пороговых значений по содержа-

нию CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов и ниже — по уровню НСТ<sub>6</sub> и СТ, что позволило нам предположить положительный эффект иммунокоррекции у данных лиц. У 4 пациентов значения предиктивных параметров относительно пороговых величин были изменены разнонаправленно, что потребовало использовать адаптированное уравнение регрессии. По его результатам у 3 пациентов предположили положительный эффект и у 1 — отсутствие позитивного влияния иммунокоррекции. Однако у 4 пациентов значение CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов оказалось ниже пороговых, а содержание НСТ<sub>6</sub> и СТ — выше, что позволило нам предположить отсутствие положительного эффекта иммуномодулирующей терапии. В результате у 12 пациентов по лабораторным предикторам прогнозировался положительный эффект иммуномодулирующей терапии, а у 5 — его отсутствие. Клиническая эффективность терапии, которая была проведена через 6 месяцев, показала положительный эффект иммуномодуляторов у 10 пациентов (из 12 спрогнозированных нами), а отсутствие позитивной динамики — у 7 обследованных лиц. Следовательно, результаты проверки разработанной модели показали высокую работоспособность (89 %) используемых предикторов в оценке эффективности иммунокоррекции.

Таким образом, проведенный анализ показал возможность использования показателей CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов, НСТ<sub>6</sub> и СТ фосфолипидной фракции эритроцитов как предикторов эффективности иммунокорректирующей терапии (ликопидом или полиоксидонием) у пациентов с ХРГИ.

**Выводы**

1. В прогнозировании эффективности иммуномодулирующего лечения ХРГИ предиктивную значимость имеют следующие параметры липопероксидации: вторичные продукты окисления фосфолипидов эритроцитов (СТ э/и), показатели иммунограммы (относительное количество CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов и базальный НСТ-тест). Исходными лабораторными признаками благоприятного прогноза иммуномодулирующего лечения являются нормальные значения СТ э/и, НСТ<sub>6</sub> и содержание CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-клеток. Признаками неблагоприятного прогноза эффективности лечения являются повышенное содержание СТ э/и, НСТ<sub>6</sub> и сниженное количество CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов.

2. Определены оптимальные пороговые значения для лабораторных предикторов эффективности иммунокорректирующей терапии: относительное содержание CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов — 2,7 % (72 % чувствительность и 69 % специфичность), для НСТ<sub>6</sub> — 17 % (79 % чувствительность и 72 % специфичность) и для СТ — 0,460 е.и.о. (69 % чувствительность и 67 % специфичность). В случае значений НСТ<sub>6</sub> и СТ фосфолипидов эритроцитов ниже, а CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов выше пороговых прогнозируется положительный эффект иммунокорректирующей терапии. При уровне показателей НСТ<sub>6</sub> и СТ фосфолипидов эритроцитов выше, а CD3<sup>+</sup>16/56<sup>+</sup>-лимфоцитов ниже пороговых — отсутствие эффекта иммуномодулирующей терапии. При одновременном использовании вышеописанных предикторов доля корректных прогнозов составляет 85 %.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Особенности иммунитета больных с хроническими рецидивирующими инфекциями / О. И. Желтова [и др.] // Иммунология. — 2011. — № 4. — С. 205–209.
2. Дидковский, Н. А. Герпетическая инфекция тяжелого течения / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенкова // Терапевтический архив. — 2007. — № 11. — С. 52–57.
3. Исаков, В. А. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей / В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов. — СПб., 2006. — С. 6–32.

4. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Поныкина. — М.: Медицинская книга, 2003. — 443с.

5. Хаитов, Р. М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14–17.

6. Полиоксидоний — препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия / Р. В. Петров [и др.] // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 24–28.

7. Шперлинг, Н. В. Клинико-иммунологическая особенность и рациональная терапия рецидивирующего генитального герпеса / Н. В. Шперлинг // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «ГЕРПЕС». — 2008. — № 2 — С. 21–26.

8. Баскакова, Д. В. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса / Д. В. Баскакова, А. А. Халдин, Н. И. Брико // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «ГЕРПЕС». — 2006. — № 2 — С. 26–30.

9. Новикова, И. А. Субпопуляционный состав лимфоцитов у больных герпетической инфекцией тяжелого течения / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Медицинская иммунология. — 2010. — Т. 4–5. — С. 330–336.

10. Новикова, И. А. Иммунный и оксидантный статус у больных рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 53–54.

11. Новикова, И. А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с тяжелой формой герпетической инфекции / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 4. — С. 16–19.

12. Novikova, I. Ceruloplasmin plasma levels in patients with severe forms of herpes infection / I. Novikova, M. Zlotnikova // Biomedical Papers. — 2011. — Vol. 155, № 4. — P. 247–252.

13. Loken, M. R. Flow cytometry as an analytical and preparative tool in immunology / M. R. Loken, A. M. Stall / J. Immunol. Methods. — 1982. — Vol. 50. — P. 85.

14. Immunoglobulin M (IgM), Turbidimetry — Instruction to use // BioSystems S. A. products applications [Electronic resource]. — 2010. — Mode of access: <http://www.biosystems-sa.com/corpdocs/downer.aspx?arxiu=31072i.PDF&tipus=1>. — Date of access: 11.08.2010.

15. Комплексная лабораторная оценка иммунного статуса: учебно-методическое пособие для практических занятий с врачами клин. лаб. диагностики / И. А. Новикова [и др.]. — Витебск, 2003. — 39 с.

16. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налымов // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–130.

17. Hilbe, J. M. Logistic Regression Models / J. M. Hilbe. — 2nd printing. — USA: Chapman & Hall/CRC Press, 2009. — 656 p.

18. Davis, J. The Relationship between precision-recall and ROC-curves / J. Davis, M. Goadrich // Proceedings of the 23rd International Conference on Machine Learning, Pittsburgh, PA. — 2006. — Vol. 148. — P. 233–240.

19. Hajian-Tilaki, K. O. A comparison of parametric and approaches to ROC-analysis of quantitative diagnostic tests / K. O. Hajian-Tilaki, J. A. Hanley // Medical Decision Making. — 1997. — Vol. 1, № 17. — P. 94–102.

Поступила 09.01.2012

УДК 615.273.015:616.155.348-018-085]-089.843

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РОСТА ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Е. А. Кузьмич, В. А. Змачинский

Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии, г. Минск  
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

В статье приведены ранние и долгосрочные результаты сочетанного применения гемопоэтических факторов роста — эритропоэтина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора после высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток у пациентов с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями. Установлено, что сочетанная терапия гемопоэтическими факторами роста у пациентов после аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток приводит к улучшению приживления донорского костного мозга. Получено уменьшение средней длительности пребывания в стационаре в посттрансплантационном периоде, а также увеличение показателей вероятностной 5-летней

безрецидивной выживаемости пациентов с лимфомой Ходжкина, пролеченных сочетанием эритропоэтина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

**Ключевые слова:** трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, гемопоэтические факторы роста, эритроцитарный химеризм, сроки госпитализации, выживаемость.

## RESULTS OF THE APPLICATION OF HAEMOPOIETIC GROWTH FACTORS AFTER HIGH DOSE CHEMOTHERAPY WITH TRANSPLANTATION OF HAEMOPOIETIC STEM CELLS

E. A. Kuzmich, V. A. Zmachinskiy

Republican Research Center for Hematology and Transfusiology, Minsk  
Belarussian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk

The article presents early and long-term results of the combined application of haemopoietic growth factors, i.e. erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy with haemopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic and oncohematologic disorders. It has been established that the combined therapy with haemopoietic growth factors after the allogeneic transplantation of haemopoietic stem cell leads to better donor marrow engraftment. This reduces the average patients' stay at hospital in the posttransplantation period and increases the indicators of 5-year-old non-relapsing survival rate of patients with Hodzhkin's lymphoma treated with a combination of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor.

**Key words:** transplantation of haemopoietic stem cells, haemopoietic growth factors, erythrocyte chimera, hospitalization terms, survival rate.

### Введение

Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК) с предшествующей высокодозной химиотерапией (ВХТ) является эффективным высокоспециализированным методом терапии некоторых онкологических и онкогематологических заболеваний (острые лейкозы, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфомы и др.). Важным этапом аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток является лабораторный контроль функционирования трансплантата в организме реципиента. Эритроцитарный химеризм при аллогенной ТГСК является одним из ранних показателей приживления трансплантата, характеризующих уровень замены костномозгового кроветворения реципиента на донорский тип гемопоэза и, как следствие, индикатором лечебного эффекта алломиелотрансплантации.

Существенным фактором, ограничивающим применение ВХТ, является значительная гематологическая и органная токсичность, сопровождающаяся высокой вероятностью развития осложнений, особенно в раннем посттрансплантационном периоде [1–3]. Одним из наиболее значимых осложнений ВХТ является цитостатическое повреждение кроветворных клеток костного мозга, приводящее к снижению продукции и функционирования основных показателей гемопоэза. Наиболее опасным при этом является развитие нейтропении, так как нейтрофилы представляют собой один из главных компонентов естественной защиты организма против инфекции. Степень и дли-

тельность нейтропении, развивающейся после химиотерапии, в значительной степени определяет вероятность развития жизнеопасных инфекционных осложнений. Одновременно с угнетением лейкопоэза у пациентов достаточно часто развивается анемия, которая может приводить к значительному ухудшению качества жизни и переносимости лечения за счет тканевой гипоксии. Известно, что гипоксия может вызывать генетическую нестабильность клонов опухолевых клеток, что приводит к преимущественному выживанию генетически измененных опухолевых клеток со сниженной способностью к апоптозу и формированию пула резистентных опухолевых клеток. Развитие гипоксии в опухолевых клетках ассоциируется со снижением контроля над опухолевым процессом, что может сопровождаться ухудшением показателей долговременной выживаемости [4].

С 90-х гг. XX в. в поддерживающей терапии онкогематологических заболеваний успешно применяются гемопоэтические факторы роста (ГРФ). Среди них в гематологии наиболее часто применяются эритропоэтин и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Эритропоэтин (ЭПО) — колониестимулирующий фактор, ответственный за пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников гемопоэза. Гематологический эффект ЭПО заключается в повышении уровня эритроцитов и гемоглобина, что приводит к уменьшению потребности в трансфузиях эритроцитарной массы. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) способен стимулировать пролиферацию предшественни-

ков нейтрофилов, ускоряя восстановление содержания этих клеток после химиотерапии. Кроме того, Г-КСФ усиливает некоторые функции нейтрофилов, влияя на противомикробный ответ [5]. Все эти свойства позволили использовать Г-КСФ для предупреждения инфекционных осложнений при высоком риске развития нейтропении после высокодозной химиотерапии.

С целью усиления стимулирующих гемопозитивных свойств цитокинов применяются различные их сочетания, основанные на данных о синергичном действии некоторых ГРФ [6]. О возможной эффективности сочетанной терапии ГРФ свидетельствуют опубликованные данные по применению различных комбинаций ГРФ при режимах мобилизации стволовых кроветворных клеток [7, 8]. В клинических исследованиях была показана способность эритропоэтина потенцировать мобилизационный эффект Г-КСФ или ГМ-КСФ [9]. Так, применение ЭПО в сочетании с Г-КСФ при мобилизации ГСК приводило к увеличению клеточности трансплантата (числа CD 34+ клеток) и в результате — к снижению стоимости трансплантации за счет сокращения периода антибиотикотерапии и госпитализации [10]. Хотя механизм данного эффекта не известен, предполагается, что экспрессия ЭПО-рецепторов на CD 34+-клетках-предшественниках, праймированная Г-КСФ или ГМ-КСФ, может способствовать выживаемости этих клеток [11].

### **Цель**

Изучение влияния сочетанной терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором на ранние и долгосрочные результаты высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

### **Материалы и методы исследования**

Пациенты в группе ЭПО+Г-КСФ получали ЭПО (эпоэтин бета) в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно и Г-КСФ (филграстим) по 300 мкг ежедневно подкожно в период с +1 дня после аутологичной или аллогенной трансплантации до восстановления показателей гемопоза. Пациенты в группе Г-КСФ/ГМ-КСФ получали Г-КСФ (филграстим) по 300 мкг ежедневно подкожно в период с +1 дня после трансплантации до восстановления показателей гемопоза либо ГМ-КСФ (молграмостим) 300 мкг ежедневно подкожно до восстановления показателей гемопоза. Гематологическими критериями восстановления кроветворения после ТГСК считали: абсолютное число нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитов  $> 1 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $> 20 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобина  $> 90 \text{ г/л}$ , эритроцитов  $> 3 \times 10^{12}/\text{л}$ .

Представлены данные пациентов со следующими диагнозами: лимфома Ходжкина (ЛХ), множественная миелома (ММ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), апластическая анемия (АА), миелофиброз с миелоидной метаплазией (МФ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПМЛ).

При анализе эритроцитарной химеры были использованы антигенные системы красных кровяных клеток, в фенотипах которых между донором и реципиентом были выявлены отличия. Маркерами для контроля эритроцитарной химеры являлись антигенные детерминанты, определяемые только у одного представителя обследуемой пары. Контроль химеризма производился по появлению антигенов донора в крови реципиента и (или) исчезновению у реципиента антигена, не имеющегося на эритроцитах донора. В разные сроки посттрансплантационного периода в образцах периферической крови реципиента ГСК мы идентифицировали процент эритроцитов, в фенотипе которых присутствует антиген (антигены), определенный в качестве маркера для мониторинга эритроцитарной химеры. При определении маркера донорского типа нарастание во времени количества экспрессирующих его эритроцитов в периферической крови реципиента свидетельствовало о приживлении трансплантата и его функционировании. Снижение на любом этапе посттрансплантационного периода количества клеток донорского типа в образце позволяло говорить о восстановлении кроветворения фенотипа хозяина. Оценка результатов проводилась серологическим методом по реакции агглютинации с определением в поле зрения соотношения агглютинатов и свободных эритроцитов.

При анализе сроков пребывания в стационаре и долговременной выживаемости представлен анализ данных пациентов с лимфомой Ходжкина ( $n = 88$ ), которые были пролечены методом ВХТ с последующей аутологичной ТГСК. Из них 28 пациентов получали сочетание ЭПО+Г-КСФ, 16 — монотерапию Г-КСФ, 44 пациента не получали терапию ГРФ.

С целью оценки клинической эффективности применения ГРФ у пациентов, подвергнутых ВХТ с последующей ТГСК, мы оценили показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ). Анализ эффективности проведенного лечения подлежали 83 пациента с лимфомой Ходжкина. Нами были изучены следующие группы больных по статусу заболевания на момент ТГСК:

- 1) группа пациентов с 1 рецидивом (рецидив до 12 месяцев с момента достижения полной ремиссии);
- 2) группа пациентов с первичной полихимиорезистентностью (ПХР);



3) группа пациентов с множественными рецидивами (число рецидивов > 1).

Данные результатов исследования были занесены в электронную базу данных. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи компьютерного пакета программ «Statistica», 6.0., а также программы Microsoft Excel, 2003. Для сравнения данных в исследуемых группах использовали непараметрический метод — многофакторный дисперсионный анализ ANOVA, где M — среднее, SD — стандартное отклонение. Статистически значимым считалось различие при  $p < 0,05$ . Анализ кривых выживаемости, построенных по методу Kaplan-Meier, проводился при помощи непараметрического log-rank критерия.

#### Результаты и их обсуждение

*Оценка показателей эритроцитарной химеры у пациентов после аллогенной ТГСК*

Полученные результаты мониторинга эритроцитарного химеризма у пациентов, подвергнутых аллогенной ТГСК, представлены в таблице 1.

При статистической обработке полученных данных отмечено, что в группе ЭПО+Г-КСФ у большей доли пациентов химера была зарегистрирована до 21 дня. Также выявлена тенденция к увеличению процента донорских эритроцитов в организме реципиента после 21 дня в группе сочетанной терапии ГРФ по сравнению с группами пациентов, пролеченных монотерапией Г-КСФ, и не получавшими ГРФ. Также отмечено сокращение периода до установления «полного» химеризма в группе сочетанной терапии ГРФ. Однако полученные результаты не являются статистически достоверными.

Таблица 1 — Динамика относительного содержания донорских эритроцитов у реципиентов аллогенных ГСК в зависимости от терапии ГРФ

Показатель	Группа без ГРФ		Группа Г-КСФ/ГМ-КСФ		Группа ЭПО+Г-КСФ	
	n	M ± SD	n	M ± SD	n	M ± SD
% химерных Эр, зарегистр. до 21 дня (15–21) M ± SD	n = 6 (27,3 %)	19,2 ± 16,38	n = 4 (16,6 %)	35,2 ± 27,2	n = 5 (62,5 %)	21,0 ± 2,3
% химерных Эр, зарегистр. позже 21-го дня (22–107) M ± SD	n = 16 (72,7 %)	29,4 ± 21,6	n = 20 (83,3 %)	26,7 ± 21,8	n = 3 (37,5 %)	46,6 ± 28,8
Ср. число дней до появления 100 % Эр донора M ± SD	113,6 ± 55,5		92,7 ± 32,8		89,1 ± 48,2	

Следует отметить, что из-за малого числа анализируемых случаев разделение трансплантаций на одно- и разгруппные не проводилось. По всей вероятности увеличение количества анализируемых случаев одновременно с разделением трансплантаций на одно- и разгруппные позволило бы получить статистически значимые результаты.

Таким образом, можно предположить, что сочетанная терапия ГРФ в раннем посттрансплантационном периоде аллогенной ТГСК может способствовать ускорению приживления и размножения донорских эритроцитов в организме реципиента.

*Анализ сроков пребывания в стационаре пациентов с лимфомой Ходжкина*

Стимулирующий эффект ЭПО и Г-КСФ на гемопоэз проявляется в виде сокращения сроков восстановления основных показателей периферической крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы). Это приводит к уменьшению степени тяжести и продолжительности

анемического синдрома и лейкопении, требующих интенсивной сопроводительной терапии гемотрансфузиями и антибактериальными препаратами, что во многом определяет продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Поэтому одним из показателей, отражающих эффективность проводимой в раннем посттрансплантационном периоде сопроводительной терапии, направленной на профилактику и купирование осложнений ВХТ, является сокращение длительности пребывания пациентов в стационаре.

Данные по срокам пребывания в стационаре в зависимости от терапии ГРФ у пациентов с лимфомой Ходжкина представлены в таблице 2.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, средняя длительность пребывания в стационаре пациентов с лимфомой Ходжкина в подгруппе сочетанной терапии ГРФ достоверно меньше по сравнению с подгруппами без поддержки ГРФ и с монотерапией Г-КСФ.

Таблица 2 — Показатели средней длительности пребывания в стационаре пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от терапии ГРФ

Показатель	Группа Г-КСФ, n = 16, (M ± SD)	Группа ЭПО+Г-КСФ, n = 28, (M ± SD)	Группа без ГРФ, n = 44, (M ± SD)
Средняя длительность пребывания в стационаре	31,06 ± 16,0	22,8 ± 5,2	32,02 ± 9,4
p	0,01		
	0,0004		

Таблица 3 — Показатели средней длительности пребывания в стационаре в посттрансплантационном периоде пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от терапии ГРФ

Показатель	Группа Г-КСФ, n = 16, (M ± SD)	Группа ЭПО+Г-КСФ, n = 28, (M ± SD)	Группа без ГРФ, n = 44, (M ± SD)
Средняя длительность пребывания в стационаре в ПТП	16,6 ± 5,4	15,5 ± 7,5	20,2 ± 7,7
p	0,3		
	0,009		
	0,05 (Г-КСФ/без ГРФ)		

Для объективной оценки влияния ГРФ на продолжительность госпитализации мы оценили период пребывания в стационаре в посттрансплантационном периоде (ПТП), так как пациенты получали ГРФ со следующего после трансплантации дня и продолжительность предтрансплантационного периода не отражает эффективность проведенной сочетанной терапии ГРФ.

Как видно из таблицы 3, длительность пребывания в стационаре в ПТП в группе сочетанной терапии достоверно меньше по сравнению с группой без ГРФ. Период госпитализации в группе Г-КСФ по сравнению с группой без ГРФ также имеет тенденцию к укорочению, однако не имеет статистической значимости, что свидетельствует в пользу положительного влияния сочетанной терапии ГРФ.

Вероятно, включение в исследование большего числа пациентов позволило бы найти более существенную разницу в сроках посттрансплантационной госпитализации между группами пациентов, получавшими монотерапию Г-КСФ и сочетанную терапию ЭПО+Г-КСФ.

*Анализ вероятностной 5-летней безрецидивной выживаемости*

Наиболее объективно отражают эффективность ВХТ с ТГСК и последующей поддерживающей терапии долговременные показатели выживаемости, а именно, безрецидивной выживаемости (БРВ). При сравнении 5-летней БРВ выявлена тенденция к увеличению показателей, зафиксированных у пациентов, пролеченных в раннем посттрансплантационном периоде сочетанием ЭПО+Г-КСФ.

Таблица 4 — Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости после ВХТ с ТГСК больных лимфомой Ходжкина в зависимости от терапии ГРФ

Подгруппы больных по статусу заболевания на момент ТГСК	Подгруппы в зависимости от терапии ГРФ		
	Г-КСФ (n = 16)	ЭПО+Г-КСФ (n = 25)	Без ГРФ (n = 42)
	Среднее время наблюдения (лет; границы)		
	5,9 (0,04–12,8)	3,9 (0,08–6,6)	6,7 (0,3–14,7)
Группа рецидив 1 (n = 26)	3	12	11
Группа ПХР (n = 41)	9	9	23
Группа рецидивы > 1 (n = 16)	4	4	8
	Вероятность 5-летней БРВ		
Группа рецидив 1	33 %	71 %	65 %
Группа ПХР	62 %	55 %	53 %
Группа рецидивы > 1	25 %	75 %	57 %

Как видно из таблицы 4, в подгруппе пациентов с первым рецидивом 5-летняя БРВ составила 70 % в группе ЭПО+Г-КСФ против 33 % в группе Г-КСФ и 65 % в группе без ГРФ. Пятилетняя БРВ в подгруппе пациентов с ПХР составила 55 % в группе ЭПО+Г-КСФ против 62 % в группе Г-КСФ и 53 % в группе без ГРФ. Пятилетняя БРВ в подгруппе пациентов с множественными рецидивами составила 75 % в группе ЭПО+Г-КСФ против 25 % в группе Г-КСФ и 53 % в группе без ГРФ.

#### Заключение

При проведении сочетанной терапии ГРФ у пациентов после аллогенной ТГСК выявлена тенденция к увеличению степени приживления донорского костного мозга в виде относительного содержания донорских эритроцитов в организме реципиента по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию Г-КСФ.

Получено статистически значимое уменьшение средней длительности пребывания в стационаре в посттрансплантационном периоде пациентов с лимфомой Ходжкина, пролеченных ЭПО+Г-КСФ (15,5 ± 7,5), по сравнению с пациентами, не получавшими ГРФ (20,2 ± 7,7; p = 0,009).

Полученные результаты демонстрируют, что сочетанное применение ЭПО+Г-КСФ у пациентов с лимфомой Ходжкина после ВХТ с ТГСК, имеющих ранний рецидив заболевания, а также множественные рецидивы болезни привело к улучшению показателей 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами из групп, пролеченных монотерапией Г-КСФ и не получавших в раннем посттрансплантационном периоде ГРФ.

Вышеприведенные данные позволяют рекомендовать терапию ЭПО+Г-КСФ с +1 дня после аутологичной и аллогенной ТГСК у пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Intensification of the stem cell transplant induction regimen results in increased treatment-related mortality without improved outcome in multiple myeloma / R. Abraham [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1291–1297.
2. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation / S. Bearman [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* — 1988. — Vol. 6. — P. 1562–1568.
3. High dose melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (> 65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol / E. Jantunen [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2006. — Vol. 107. — P. 917–922.
4. A randomized, active-control, pilot trial of front-loaded dosing regimens of darbepoetin-alfa for the treatment of patients with anemia during chemotherapy for malignant disease / J. A. Glaspy [et al.] // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97. — P. 1312–1320.
5. Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha / M. McColl [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1992. — Vol. 176. — P. 593–598.
6. Белогурова, М. Б. Клиническое использование гемопоэтических ростовых факторов / М. Б. Белогурова // *Практическая онкология.* — 2003. — Т. 4, № 3 — С. 183–190.
7. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone / N. Flomenberg [et al.] // *Blood.* — 2005. — Vol. 106. — P. 1867–1874.
8. Pusic, I. The Use of Growth Factors in Hematopoietic Stem Cell Transplantation / I. Pusic, J. F. DiPersio // *Current Pharmaceutical Design.* — 2008. — Vol. 14. — P. 1950–1961.
9. Addition of erythropoietin to granulocyte colony-stimulating factor after priming chemotherapy enhances hematopoietic progenitor mobilization / A. Olivieri [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* — 1995. — Vol. 16. — P. 765–770.
10. EPO in combination with G-CSF improves mobilization effectiveness after chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and etoposide and reduces costs during mobilization and transplantation of autologous hematopoietic progenitor cells / C. Hart [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* — 2009. — Vol. 43(3). — P. 197–206.
11. Kaushansky, K. Lineage-specific hematopoietic growth factors / K. Kaushansky // *N Engl J Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2034–2045.

Поступила 29.11.2011

УДК 616.136–004.6:611(472.2)

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА БРЮШНОГО СЕГМЕНТА АОРТЫ СРЕДИ МОЛОДОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. Е. Линкевич

Гомельский государственный медицинский университет

В соответствии с программой ВОЗ, для эпидемиологических исследований атеросклероза проведено визуально-планиметрическое исследование образцов брюшного сегмента аорты у молодого населения Гомельской области (возрастной интервал 20–49 лет). Атеросклеротический процесс на разных стадиях развития выявлен в 84 (94,4 %) из 89 изучаемых образцов. Осложненные поражения, указывающие на нестабильность патологического процесса, регистрируются уже в возрасте 25–29 лет. Отмечено интенсивное уменьшение с возрастом индекса ФБ/ОП, выражающего отношение площадей фиброзных бляшек и возвышающихся поражений и являющегося интегральным показателем темпа прогрессирования атеросклероза. Представленные результаты свидетельствуют об «омоложении» и быстром прогрессировании атеросклероза в популяции молодого населения Гомельской области, что, в свою очередь, может быть результатом влияния неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов на сосудистую стенку.

**Ключевые слова:** атеросклероз, брюшной сегмент аорты, липидные пятна и полосы, возвышающиеся поражения, осложненные поражения.

## MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF ATHEROSCLEROSIS OF THE AORTA INTESTINAL SEGMENT IN YOUNG POPULATION OF GOMEL REGION

E. E. Linkevich

Gomel State Medical University

According to WHO program, the visual-planimetric study of aorta intestinal segment samples in young population (age interval 20–49) of Gomel region has been carried out for epidemiologic research of atherosclerosis. 84 (94,4 %) of the 89 studied samples detected atherosclerotic process at various stages. Complicated lesions indicating an unstable pathological process were already registered at the age of 25–29. There was an intensive decrease of FP/CL (fibrous plaques and complicated lesions) index with age which expresses an area ratio of fibrous plaques and high lesions and is an integral index of atherosclerosis progressing rate.

The received data are evident of «rejuvenation» and quick progressing of atherosclerosis in the young population of Gomel region which in turn can be a consequence of unfavorable exo- and endogenic effect on the vascular wall.

**Key words:** atherosclerosis, aorta intestinal segment, lipid spots and striae, high lesions, complicated lesions.

### **Введение**

Несмотря на некоторые успехи в лечении и профилактике, атеросклероз и его осложнения являются одной из основных причин инвалидности и смертности населения, в том числе наиболее ценного экономически трудоспособного [1, 2]. По данным ВОЗ, от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, в высокоразвитых странах умирает 45,6–70 % населения. Клиническая манифестация атеросклероза наблюдается в среднем или старшем возрасте, тогда как сам патологический процесс начинает развиваться намного раньше [3, 4].

В последние годы в ряде стран проводятся исследования по изучению распространенности и степени выраженности атеросклероза аорты и коронарных артерий. Повторные эпидемиологические патоморфологические исследования атеросклероза как выполненные впервые в 1963–1966 гг., так и повторенные в 1985–1989 гг., имели популяционный характер и были основаны на изучении безвыборочных аутопсийных материалов, охватывающих не менее 75 % умерших в изучаемых городах [5, 6]. В настоящее время возникла необходимость формирования группы наблюдения, которая, несмотря на свою ограниченность, отражала бы истинное развитие и течение атеросклероза. В этом отношении представляет интерес изучение атеросклероза у практически здоровых лиц, умерших от случайных причин [6].

Для изучения иммунопатогенеза атеросклероза Беларусь представляет собой уникальную территорию, поскольку, после катастрофы на ЧАЭС действует группа факторов, способных привести к ускорению развития атеросклероза у населения — малые дозы ионизирующей радиации, загрязнение окружающей среды, особенности питания, хронический оксидантный стресс и другие [3, 7]. Атеросклероз относят к мультифакториальным заболеваниям. Большинство исследователей считают, что пусковым моментом формирования и прогрессирования атеросклероза является дисфункция эндотелия, при этом

особое внимание уделяют роли и месту воспаления в сосудистой стенке [8–12]. Известно, что одним из основных эффектов ионизирующего излучения является воздействие на иммунную систему, которое приводит к изменению противомикробной резистентности и, как следствие, к реактивации латентных инфекций, характерной особенностью которых является оппортунистический характер течения.

### **Цель**

Изучение частоты и степени выраженности атеросклеротического поражения крупных сосудов (брюшного сегмента аорты) среди населения молодого, возраста, проживавшего на территории Гомельской области с уровнем загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  1–15 Ки/км<sup>2</sup> после катастрофы на ЧАЭС.

### **Материал и методы исследования**

Материал для исследования — образцы брюшного сегмента аорты были получены от 89 человек (69 мужчин и 20 женщин), умерших в возрасте 20–49 лет (средний возраст  $35,2 \pm 9,8$  года). Образцы забирали в течение 24 часов после констатации смерти и хранили в холодильной камере «Revko» (США) при температурном режиме от –80 до –70 °С. Критерии исключения из исследования: злокачественные новообразования, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая почечная и печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания. В процессе работы использовали метод ретроспективного анализа протоколов аутопсий (форма № 013/у) и медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у).

Секционный материал был разделен на 2 группы. Первая группа включала образцы аорты, полученные от 25 человек, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, таких как ИБС (72 %), разрыв атеросклеротической аневризмы аорты (4 %), острое нарушение мозгового кровообращения (24 %). У 18 (72 %) из 25 умерших в анамнезе была стабильная стенокардия напряжения длительностью от 1 года до 15 лет. Вторую группу составил секционный материал, полученный от

64 практически здоровых при жизни людей, погибших от случайных причин, не связанных с заболеваниями атеросклеротического генеза.

Количественная оценка атеросклеротического поражения сосудистой стенки осуществлялась визуально-планиметрическим методом в соответствии с программой ВОЗ для эпидемиологических исследований атеросклероза [1]. Стадию и степень атеросклероза устанавливали под микроскопической бинокулярной системой МБС-10 в соответствии с классификацией Г. Г. Автандилова (1970). Определяли общую площадь атеросклеротического повреждения и площади его структурных составляющих — липидных пятен/полосок и возвышающихся поражений (в процентах от площади поверхности интимы изучаемого образца сосудистой стенки).

Результаты исследований обработаны с применением пакета программного обеспечения «Statistica» 6.0 и «BioStat». Данные представлены в виде средних и относительных величин, стандартной ошибки показателя. Использованы: однофакторный дисперсионный анализ и метод множественного сравнения данных с применением *t* критерия Student и поправки Бонферрони;

95 % доверительный интервал для разности средних; критерий  $\chi^2$  с построением таблиц сопряженности для сравнения долей; точный двусторонний критерий Фишера; метод линейной корреляции с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. Использовалась доверительная вероятность, равная 95 % ( $p = 0,05$ ).

#### Результаты и обсуждение

В результате морфометрического исследования образцов брюшного сегмента аорты атеросклеротический процесс на разных стадиях развития — от липидных пятен и полосок (ЛП) до фиброзных бляшек (ФБ), осложненных поражений (ОП) и кальциноза (К) — был выявлен в 94 % случаев из 89. Только в 5 (7,8 %) образцах аорты не удалось обнаружить признаки наличия патологического процесса. Указанные сосуды были получены при аутопсии троих мужчин и двух женщин (средний возраст  $25,0 \pm 5,3$  года), практически здоровых при жизни, умерших насильственной смертью.

Данные о частоте структурных составляющих атеросклеротического поражения 89 изучаемых образцов брюшного сегмента аорты представлены на рисунке 1.

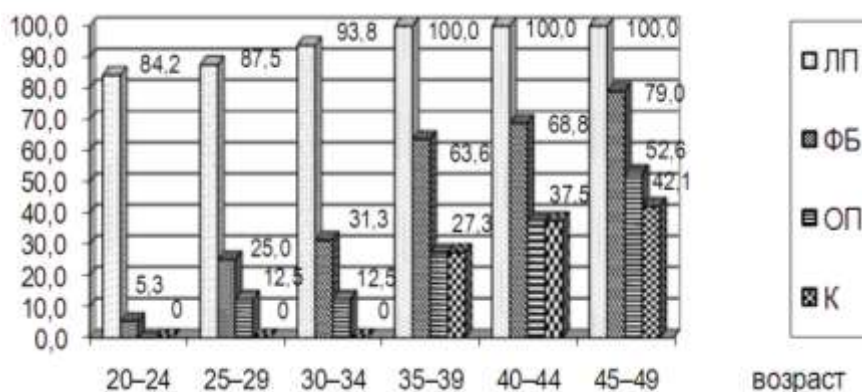


Рисунок 1 — Частота ЛП, ФБ, ОП и К в аорте в зависимости от возраста

Высокая частота липоидоза отмечена уже в возрасте 20–24 лет (84,2 %), к 35–39 годам показатель достиг 100 %. ФБ были обнаружены во всех изучаемых возрастных группах, при этом значимое увеличение (в 12 раз) его частоты по отношению к младшей (20–24 года) возрастной группе зарегистрировано в 35–39 лет (63,6 % против 5,3 %,  $p = 0,001$ ). Осложненные поражения, указывающие на нестабильность атеросклеротического процесса, также регистрировались уже в молодом возрасте, начиная с 28 лет — у мужчины, умершего от острой коронарной недостаточности. В возрастной группе 30–34 года частота ОП составила 12,5 % случаев, 35–39 лет — 27,3 %, 40–44 года — 37,5 %, 45–49 лет — 52,6 %. Кальциноз брюшного сегмента аорты встречался в более позднем возрасте,

начиная с 35–39 лет (27,3 %). К 45–49 годам процент выявления атерокальциноза увеличился в 1,5 раза и составил 42,1 % случаев.

Установлено, что липоидоз аорты одинаково часто ( $p > 0,05$ ) регистрировался как в группе умерших от атеросклероза (100%), так и в группе практически здоровых при жизни и умерших от случайных причин лиц (92,2 %). Более тяжелое течение патологического процесса, оцениваемое наличием возвышающихся поражений (ВП), включающих ФБ, ОП и К, было зарегистрировано в группе 1 по сравнению с группой 2: для ФБ, соответственно, 76 % против 34,4 %, для ОП — 60 % против 10,9 %, для К — 48 % против 7,8 % ( $p < 0,001$ ).

В результате статистической обработки данных с помощью двустороннего варианта точ-

ного критерия Фишера не были установлены значимые различия частоты ЛП, ФБ, ОП и К в зависимости от половой принадлежности умерших для всех изучаемых возрастных групп ( $p > 0,05$ ).

Общая усредненная площадь атеросклеротического повреждения изучаемых образцов артерии закономерно увеличивалась с возрастом

( $r = +0,5$ ,  $p < 0,001$ ). В группе 20–24 года она составила  $14,3 \pm 2,8$  % (0,56–37,69 %), 25–29 лет —  $22,9 \pm 3,9$  % (9,9–38,1 %), 30–34 года —  $30,3 \pm 4,6$  % (8,9–66,1 %), 35–39 лет —  $42,4 \pm 9,3$  % (2,4–96,1 %), 40–44 года —  $45,6 \pm 6,6$  % (2,1–91,8 %), 45–49 лет —  $49,8 \pm 5,9$  % (12,0–95,0 %) поверхности интимы (рисунок 2).

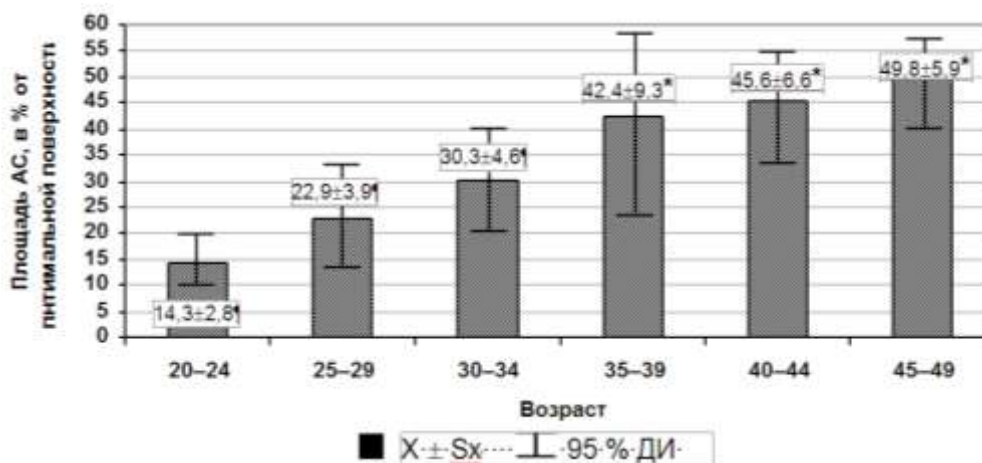


Рисунок 2 — Общая усредненная площадь атеросклероза брюшного сегмента артерии с учетом возраста (в % от поверхности интимы)  
Примечание.\* Различия достоверны при  $p < 0,05$

В результате однофакторного дисперсионного анализа и последующего сравнения данных с применением критерия Стьюдента и поправки Бонферрони установлено, что статистически значимое увеличение общей площади атеросклероза по отношению к младшей изучаемой возрастной группе происходит в группе 35–39 лет ( $F = 5,9$ ,  $t = 3,2$ ,  $p < 0,05$ ), при этом показатель площади соответствует выраженной степени атеросклеротического поражения.

Сравнение протяженности структурных составляющих атеросклеротических поражений показало, что средняя площадь ЛП в возрастной группе 20–24 года составила  $14,3 \pm 2,8$  % (0,6–37,7 %) поверхности интимы, 25–29 лет —  $21,7 \pm 3,9$  % (9,9–38,1 %), 30–34 года —  $26,9 \pm 4,2$  % (8,9–66,1 %). Максимальная площадь ЛП была зарегистрирована у 35–39-летних —  $31,4 \pm 7,9$  % (2,4–81,3 %) поверхности интимы. У людей в возрасте 40–44 года показатель уменьшился до  $22,1 \pm 3,5$  % (1,0–44,8 %), а у 45–49-летних был минимальным —  $19,0 \pm 3,2$  % (2,1–58,9 %). Возрастную динамику площади ЛП можно объяснить трансформацией начальных атеросклеротических изменений сосудистой стенки в более поздние стадии развития патологического процесса в ходе его прогрессирования. Так, площадь ВП закономерно увеличивалась с возрастом ( $r = +0,5$ ,  $p = 0,002$ ): в 20–24 года она составила 1,4 % поверхности интимы, в 25–29 лет —  $4,3 \pm 2,8$  % (1,5–7,1 %), в 30–34 года —  $10,3 \pm 1,9$  % (4,8–16,0 %), в 35–39 лет —  $17,2 \pm$

6,3 % (1,2–41,9 %), в 40–44 года —  $34,2 \pm 7,9$  % (2,4–90,8 %), в 45–49 лет —  $39,1 \pm 7,5$  % (2,7–92,2 %). Значимое увеличение площади ВП установлено у 40–44-летних ( $F = 5,8$ ,  $t = 3,2$ ,  $p < 0,05$ ).

Интегральным показателем тяжести и темпа прогрессирования атеросклероза является индекс, выражающий отношение площадей ФБ/ОП. Установлено закономерное уменьшение индекса ФБ/ОП с возрастом: в 25–29 лет индекс ФБ/ОП составил 71,8; в 30–34 года — 14,5; после 35–39 лет — 1,4. Полученные данные свидетельствуют о тяжелом течении атеросклероза у лиц молодого возраста, начиная уже с 30–39 лет.

Сравнительный анализ частоты и протяженности атеросклероза в зависимости от причины смерти позволил установить высокий уровень атеросклеротического поражения брюшного сегмента артерии, в частности, липоидоза у молодого населения Гомельской области независимо от наличия клинической манифестации патологического процесса. Не было выявлено достоверных различий и между показателями средней площади ЛП в сравниваемых группах ( $t = -0,6$ ,  $p > 0,05$ , 95 % ДИ: -11,3–5,9). В то же время общая усредненная площадь атеросклероза и площадь ВП были больше ( $t = 3,4$ ,  $p < 0,001$ , 95 % ДИ: 8,2–30,7) в группе умерших от манифестации атеросклероза по сравнению с группой практически здоровых при жизни и умерших от случайных причин лиц — соответственно,  $49,2 \pm 4,7$  % (8,0–86,8 %) и  $35,7 \pm 4,7$  % (3,1–

74,7 %) против  $29,8 \pm 3,1$  % (0,6–96,1 %) и  $18,8 \pm 5,5$  % (1,2–92,2 %) поверхности интимы.

Таким образом, сравниваемые по причине смерти группы отражают динамику атеросклеротического процесса в изучаемой популяции. Выявленные между группами различия отражают принципиальные типы прогрессирования атеросклероза. Быстрый темп развития патологического процесса характерен для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Для практически здоровых людей также характерно раннее формирование атеросклероза, но более медленное его развитие. По всей видимости, медленный темп развития атеросклеротического процесса под влиянием различных факторов риска может трансформироваться в быстрый.

#### Заключение

1. Для населения Гомельской области изучаемой возрастной группы 20–49 лет установлены высокие показатели атеросклероза брюшного сегмента аорты независимо от наличия клинической манифестации патологического процесса. Высокий показатель атеросклероза в группе лиц, умерших от случайных причин, обусловлен наличием патологического процесса в сосудистой стенке на стадии липоидоза, что свидетельствует о более легком его течении у лиц данной группы.

2. Морфологические признаки атеросклероза, в том числе осложненные поражения (3,7 %), регистрируются у людей уже с возраста 25–29 лет.

3. Статистически значимое увеличение общей площади атеросклеротического поражения брюшного сегмента аорты происходит к 35–39-летнему возрасту, при этом показатель средней площади (42,4 %) соответствует выраженной степени поражения.

4. Присутствие в группе умерших от заболеваний атеросклеротического генеза лиц возрастного интервала 20–39 лет (20 %) свидетельствует о неблагоприятном течении патологического процесса уже в молодом возрасте.

Полученные результаты указывают на актуальность изучения атеросклероза у населения молодого возраста, проживающего на территории Гомельской области с уровнем загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  1–15 Ки/км<sup>2</sup>, с целью проведения сравнительного анализа с показателями контрольной группы из незагрязненных территорий для изучения влияния эндо- и экзогенных факторов на развитие атеросклеротического процесса.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жданов, В. С. Эволюция и патология атеросклероза у человека / В. С. Жданов, А. М. Вихерт, Н. Г. Стерниби. — М.: Триада-Х, 2002. — 143 с.
2. Чирейкин, Н. В. Распространенность ишемической болезни сердца и её связь с основными факторами риска среди мужчин организованного и неорганизованного населения по данным кардиологического скрининга // Н. В. Чирейкин, Д. Б. Шестов // Кардиология. — 1998 — Т. 38, № 4. — С. 20–23.
3. Чиркин, А. А. Атеросклероз и радиация / А. А. Чиркин // Рецпт. — 2000. — № 13. — С. 91–94.
4. The second nation — wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan / М. Imakita [et. al.] // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 155. — P. 487–497.
5. Особенности эволюции атеросклероза за 25-летний период у мужчин с различными темпами развития атеросклероза в пяти европейских городах / В. С. Жданов [и др.] // Кардиология. — 2001. — № 7. — С. 4–8.
6. Саввинова, В. Д. Особенности эволюции атеросклероза аорты у практически здоровых мужчин Москвы за 40-летний период / В. Д. Саввинова, В. С. Жданов И. . Галахов // Кардиол. — 2005. — № 6. — С. 14–18.
7. Нагорнев, В. А. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза / В. А. Нагорнев, С. В. Мальцева // Арх. пат. — 2005. — Т. 67, № 5. — С. 6–15.
8. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / Н. А. Ковалев [и др.] // Кардиол. — 2004. — Т. 44, № 1. — С. 39–42.
9. Нагорнев, В. А. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс / В. А. Нагорнев, А. Н. Восканьянц // Вестн. Рос. АМН. — 2004. — № 7. — С. 3–10.
10. Libby, P. Inflammation and thrombosis the clot thickens / P. Libby, D. Simon // Circulation. — 2001. — Vol. 103, № 13. — P. 1718–1720.
11. Koh, K. K. Effects of statins on vascular wall: vasomotor unction, inflammation, and plaque stability / К. К. Koh // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 47, № 4. — P. 648–657.
12. Infections, inflammation, and risk of coronary heart disease / M. Roivainen [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101, № 3. — P. 252–257.

Поступила 21.10.2011

УДК 616.14:616.136/.137-089

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУБОКИХ ВЕН ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. А. Лызиков, С. Л. Ачинович, А. А. Печенкин

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

**Цель.** Изучение функциональной адекватности различных сосудистых кондуитов.

**Материал и методы.** Изучались морфофункциональные свойства бедренной вены в сравнении с поверхностной и искусственным протезом у 12 беспородных собак-самцов весом  $15,3 \pm 3,7$  кг. Всем собакам выполняли подвздошно-бедренное протезирование комбинированным протезом, состоящим из фрагментов бедренной вены, большой подкожной вены и протеза из политетрафторэтилена. Материал получали с интервалом 3 месяца в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев. Для сравнения величин, не подчиняющихся распределению Гаусса, использовался непараметрический метод сравнения двух независимых выборок — U-критерий Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Пик морфофункциональной перестройки, вызванной включением в артериальный кровоток, для венозных кондуитов приходится на интервал от 3 до 6 месяцев с момента имплантации. Изменения бедренной вены наступают раньше, чем в подкожной вене. Дистрофические изменения в бедренной вене выражены слабее, чем в подкожной. Морфофункциональные свойства бедренной вены отличаются от свойств подкожной вены. Пик регенеративных процессов в искусственном протезе приходится на срок 6 месяцев. На более поздних сроках процессы инволюции преобладают над процессами регенерации.

**Ключевые слова:** бедренная вена, подкожная вена, искусственный сосудистый протез, аутовенозное шунтирование, иммуно-гистохимическое исследование.

## MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL ASPECTS OF THE APPLICATION OF FEMORAL VEINS FOR AORTOILIAC RECONSTRUCTION IN EXPERIMENT

A. A. Lyzиков, S. L. Achinovich, A. A. Pechyonkin

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Oncologic Dispensary

**The aim of the study.** To study the functional adequacy of different vascular conduits.

**Material and methods.** The morphological and functional qualities of femoral vein in comparison with those of superficial vein and artificial prosthesis in 12 pedigreeless male dogs weighted  $15,3 \pm 3,7$  kg have been studied. All the dogs underwent ilio-femoral bypass with combined conduit, sewn from the fragments of femoral vein, superficial vein and polytetrafluoroethylene vascular prosthesis. The specimens were obtained in the interval of 3, 6, 9 and 12 months. Mann-Whitney's U-criterion, a non-parametric method for comparison of two independent samples was applied to compare the quantities that are not subject to Gauss' distribution.

**Results and discussion.** The apex of morphological-functional rebuilding of veins, caused by their involvement in arterial flow, seems to appear in the interval from 3 to 6 months since the implantation. The changes of femoral vein occur earlier than those of subcutaneous vein. The dystrophic signs are less expressed in femoral vein. The morphological-functional properties of femoral vein differ from those of superficial vein. A peak of regenerative processes on the surface of the artificial vascular prosthesis falls on the term of 6 months. The later termed involutive processes prevail over the regenerative processes.

**Key words:** femoral vein, subcutaneous vein, artificial vascular prosthesis, autologous vein bypass, immunohistochemical assessment.

Увеличивающаяся заболеваемость сердечно-сосудистой патологией стала перманентной проблемой здравоохранения большинства стран с достаточно высоким уровнем жизни. Подобные тенденции всегда вызывали рост попыток коррекции данных состояний, в том числе и хирургических. В настоящее время большинство реконструктивных вмешательств на сосудистом русле производится с применением различного рода протезов. Достигнут огромный технологический прогресс в данной области, однако большинство из существующих искусственных протезов сосудов обладают одним общим недостатком: чувствительностью к инфекции [1]. В таких ситуациях классическим решением проблемы является применение аутоканей. Наиболее популярным аутологичным кондуитом является большая подкожная вена. Использование её в артериальном русле позволяет решать самые разнообразные задачи по реваскуляризации, однако в ряде случаев применение этой вены невозможно. Например, использование аутоканей в аорто-подвздошном сегменте ограничено большим диаметром, существенно превосходящим диаметр большой подкожной вены.

Таким образом, поиск нативного заместителя для аорто-подвздошного сегмента является весьма актуальным.

Одним из возможных вариантов решения этой проблемы может быть использование бедренной вены.

Механизм биологической адаптации вен, включенных в артериальный кровоток, к новым гемодинамическим условиям весьма сложен, и если применительно к «классическим» аутогенным кондуитам эти процессы в достаточной мере изучены [2–5], то биологические свойства глубоких вен и изменения их при включении в артериальный кровоток представляют широкое поле для изучения.

Поскольку большинство протезов первоначально испытываются на различных экспериментальных моделях, необходимо учитывать разнообразие ответов организма реципиента на имплантируемый трансплантат. У человека протяженность эндотелиальной выстилки, начинающейся на анастомозе, значительно короче, чем у свиней, телят или бабуинов. Более того, способность фибробластов к прорастанию протеза и свойство «заживления» внутренней поверхности часто определяется на животных, у которых эти процессы протекают весьма интенсивно и могут завершаться в течение 4–8 недель [6, 7].

Реакция на протез у собак наиболее тесно совпадает с таковой у человека, что определило выбор экспериментальных животных.



Поскольку долговременное выживание аутотрансплантата напрямую зависит от степени сохранности его полноценности, то из морфологических исследований нами было выбрано иммуногистохимическое, позволяющее оценить не только структурную целостность, но и функциональную адекватность. Определение степени развитости микроциркуляторного русла (МЦР) перимизия крупных сосудов является одной из таких методик.

#### **Цель**

Изучение особенностей микроциркуляторного русла перимизия, функциональные взаимоотношения стенки крупного сосуда и питающего его микроциркуляторного русла.

#### **Материал и методы исследования**

Изучалась стенка глубокой вены бедра у 12 беспородных собак-самцов весом  $15,3 \pm 3,7$  кг.

Экспериментальная часть выполнялась на базе патофизиологической группы ЦНИЛ БелМАПО в стандартных условиях вивария. При проведении экспериментальных исследований руководствовались Инструкцией МЗ РБ 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; МУ «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992); МР «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004г. ректором БелМАПО).

Анестезиологическое обеспечение осуществлялось препаратами: «Тиопентал натрия», «Фентанил» и «Дроперидол».

Поскольку основной целью эксперимента являлось получение морфологического материала, то дизайн хирургического вмешательства был максимально адаптирован для получения максимально возможного объема информации. Была разработана схема комбинированного кондуита. Мы использовали 2 вида комбинаций: участок протеза № 4 из ПТФЭ (политетрафторэтилен), соединенный циркулярным швом с отрезком бедренной вены (ГВБ), и участок большой подкожной вены (БПВ), также соединенный циркулярным швом с участком бедренной вены. Каждой собаке имплантировали оба вида комбинированных кондуитов: справа выполняли подвздошно-бедренное протезирование протезом в сочетании с бедренной веной, а слева — подвздошно-бедренное протезирование кондуитом из подкожной вены и бедренной вены. Все анастомозы в ходе эксперимента выполнялись «конец в конец» обвивным швом монофиламентной полипропиленовой нитью размером 7-0.

Материал получали с интервалом 3 месяца с сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования из архивных парафиновых блоков готовились серийные срезы толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные силанизированные стекла и высушивали в течение суток при комнатной температуре. Перед окрашиванием срезы в вертикальном положении помещали в термостат на 60 мин при температуре 60 °С. После этого проводилась депарафинизация в орто-ксилоле (в батарее из 2 емкостей по 10 мин в каждой), регидратация в этиловом спирте нисходящей концентрации (в батарее из 3 емкостей по 3 мин в каждой) и промывание в дистиллированной воде. Предметные стекла со срезами переносились в подогретый демаскировочный буфер и помещались в водяную баню при температуре 98 °С на 20–40 мин. После охлаждения до комнатной температуры препараты промывали в растворе трисбуфера pH 7,4. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывались 3 %  $H_2O_2$  в течение 15 мин. Для подавления неспецифического связывания антител (АТ), устранения фона препараты обрабатывали Protein Block (X0909) в течение 10 мин. Инкубацию с первичными АТ осуществляли в течение 60 мин при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс Universal LSAB2 Kit (K0673DAKO) при минимальной экспозиции 40 мин. Непосредственно перед применением готовили рабочий раствор хромогена из расчета 1 капля диаминобензидина на 1 мл азидного буфера (экспозиция 5–10 мин, специфический продукт реакции окрашивался в коричневый цвет разной интенсивности). Затем срезы промывали проточной водой, докрашивали гематоксилином Майера по общепринятой методике и заключали в канадский бальзам. После получения цифрового изображения оценивалась экспрессия изучаемых маркеров согласно разработанным алгоритмам. Для ИГХ-исследования в качестве маркера пролиферативной активности использовали моноклональные мышинные антитела к протеину Ki-67, клон MIB-1 (N 1633DAKO). Для оценки ядерной экспрессии Ki-67 использовали индекс метки (ИМ), высчитывая процент клеток с позитивно окрашенными ядрами от общего количества в зонах с наибольшим их содержанием. Анализ экспрессии проводился при увеличении микроскопа 400. В процессе исследования в поле зрения микроскопа изучалось до 300 клеток. Площадь одной микрофотографии составила  $141678,10 \text{ мкм}^2$ . Определение плотности микрососудистого русла проводили в местах

с наибольшим числом капилляров, подсчитывая их число и число отдельных эндотелиоцитов, считая их единицей измерения. Для подсчета гладкомышечных миоцитов проводили иммуногистохимическую реакцию с моноклональными антителами к маркеру гладкомышечных клеток — протеину Actin (Smooth Muscle), clone 1A4 (N1584 DAKO). Для подсчета эндотелиоцитов проводили иммуногистохимическую реакцию с поликлональными антителами к маркеру эндотелия — протеину FVIII (von Willebrand Factor), (N 1505 DAKO). Подсчет проводили в 10 полях зрения (Ч200, поле зрения микроскопа 0,216 мм<sup>2</sup>)

по модифицированному методу, предложенному R. K. Vartanian с соавторами [8], а также в публикации S. Svagzdys [9].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи компьютерной программы «Statistica», 6.0. Для сравнения величин, не подчиняющихся распределению Гаусса, использовался непараметрический метод сравнения двух независимых выборок — U-критерий Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение**

Результаты исследования различных способов протезирования через 3 месяца представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Данные исследования через 3 месяца после имплантации

Показатели	Серия исследований			p-level
	протез	БПВ	ГВБ	
Толщина стенки сосуда, мкм	825,15 ± 134,16	1136,41 ± 234,81	1348,14 ± 216,14	0,041
Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>	72,31 ± 14,24	58,35 ± 7,12	85,5 ± 9,14	0,052
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	8,76 ± 0,39	4,56 ± 0,89	6,79 ± 1,88	0,039
Васкуляризация в 1 мкм <sup>2</sup>	75,36 ± 5,35	39,18 ± 4,15	61,69 ± 9,15	0,046
Пролиферация эндотелия по Ki67, %	3,11 ± 0,35	5,12 ± 1,14	6,46 ± 1,35	0,053
Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %	15,36 ± 5,41	26,28 ± 4,52	40,44 ± 5,89	0,015
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	22,31 ± 3,24	17,14 ± 3,14	14,25 ± 3,16	0,046
Количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	5,32 ± 0,56	3,16 ± 0,75	2,56 ± 0,76	0,091
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	42,76 ± 6,58	36,65 ± 5,24	34,26 ± 5,68	0,041

Как видно из данных таблицы 1, наибольшая толщина стенки сосуда в области имплантированного трансплантата определялась в случае пересадки глубокой вены бедра (ГВБ) (p < 0,05), при этом степень фиброзных изменений была меньше, а количество гладкомышечных волокон и площадь

гладкомышечных элементов в стенке сосуда — больше в случае трансплантации ГВБ по сравнению с имплантированием искусственного протеза (ИП) и большой поверхностной вены бедра (БПВ) (p < 0,05).

Изменения в кондуитах через 6 месяцев после имплантации представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Данные исследования через 6 месяцев после имплантации

Показатели	Серия исследований			p-level
	ИП	БПВ	ГВБ	
Толщина стенки сосуда, мкм	834,51 ± 89,15	1194,81 ± 158,5	1456,59 ± 266,48	0,015
Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>	69,58 ± 7,48	43,55 ± 5,45	62,3 ± 9,45	0,025
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	8,99 ± 3,12	4,9 ± 1,12	7,15 ± 1,14	0,044
Васкуляризация отн. в 1 мкм <sup>2</sup>	79,92 ± 29,82	45,97 ± 4,65	68,23 ± 9,15	0,039
Пролиферация эндотелия, по Ki67, %	2,77 ± 0,85	4,56 ± 1,18	6,45 ± 1,85	0,055
Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %	16,45 ± 3,92	27,14 ± 4,12	39,43 ± 5,12	0,041
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	19,61 ± 3,84	15,15 ± 3,02	12,77 ± 3,92	0,052
Количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	4,52 ± 0,99	3,59 ± 0,95	2,62 ± 0,81	0,068
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	39,68 ± 6,42	34,25 ± 5,14	31,16 ± 5,68	0,061

Через 6 месяцев после протезирования у собак более развитая сеть сосудов микроциркуляторного русла определялась на поверхно-

сти искусственного протеза, а также в адвентиции ГВБ. Васкуляризация БПВ была выражена слабее (p = 0,044).

Пролиферация эндотелия, оцениваемая по ядерной экспрессии Ki-67, при иммуногистохимической реакции была более выражена в ГВБ по сравнению с БПВ и ИП, но при статистическом анализе разница оказалась незначительной ( $p > 0,05$ ).

Вокруг сосудов микроциркуляторного русла встречались макрофаги, лимфоциты и единичные плазмциты. Среди иммунокомпетентных клеток преобладали макрофаги и лимфоциты. Количество макрофагов и лимфоцитов было меньше в стенке ГВБ, но статистически отличия оказались незначительными ( $p > 0,05$ ).

Дистрофические изменения, проявляющиеся в метахромазии тканей, были более выражены в препаратах ИП.

Результаты исследования через 9 месяцев после имплантации без инфицирования представлены в таблице 3.

Толщина стенки ИП через 9 месяцев была несколько больше, чем через 6 месяцев, но при этом отмечались фиброзные изменения, уменьшение васкуляризации по сравнению с БПВ и ГВБ ( $p = 0,041$ ). В то же время были выражены признаки ремоделирования и инволюции новообразованной соединительной ткани по периметру и в поровом пространстве полимерного ИП: липоматоз соединительнотканых вкрастаний, истончение капсулы, формирующейся по периферии ИП, редукция новообразованных капилляров.

Таблица 3 — Данные исследования через 9 месяцев после имплантации

Показатели	Серия исследований			p-level
	ИП	БПВ	ГВБ	
Толщина стенки сосуда, мкм	1358,68 ± 165,25	1677,94 ± 246,5	1589,59 ± 275,58	0,044
Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>	105,16 ± 14,46	124,56 ± 7,15	118,6 ± 9,69	0,035
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,52 ± 0,89	4,7 ± 0,62	6,37 ± 1,94%	0,041
Васкуляризация в 1 мкм <sup>2</sup>	55,33 ± 5,28	47,09 ± 4,65	63,68 ± 9,15	0,042
Пролиферация эндотелия (по Ki67%)	1,79 ± 0,65	4,26 ± 1,18	5,84 ± 1,19	0,047
Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %	17,43 ± 3,82	28,18 ± 4,52	32,44 ± 5,85	0,045
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	17,61 ± 3,75	14,15 ± 3,45	11,79 ± 3,98	0,051
Количество плазмцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	3,42 ± 0,26	2,89 ± 0,85	2,78 ± 0,86	0,074
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	26,56 ± 6,56	21,25 ± 5,54	18,16 ± 5,88	0,051

Наиболее оптимальное соотношение между толщиной и васкуляризацией стенки сосуда, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определялось в ГВБ. Дистрофические изменения, фиб-

роз и метахромазия сосудистых структур также были менее выражены в ГВБ по сравнению с ИП и БПВ ( $p = 0,051$ ).

Результаты исследования препаратов, полученных в срок 12 месяцев, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Данные исследования через 12 месяцев после имплантации

Показатели	Серия исследований			p-level
	ИП	БПВ	ГВБ	
Толщина стенки сосуда, мкм	1248,68 ± 175,5	1567,74 ± 256,6	1479,49 ± 265,68	0,034
Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>	91,15 ± 15,26	109,26 ± 8,45	102,5 ± 5,89	0,046
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,62 ± 0,99	6,5 ± 0,72	7,87 ± 1,96	0,043
Васкуляризация в 1 мкм <sup>2</sup>	51,33 ± 5,28	59,19 ± 4,65	73,78 ± 9,45	0,023
Пролиферация эндотелия (по Ki67 %)	1,91 ± 0,85	3,21 ± 1,28	2,75 ± 1,29	0,068
Площадь гладкомышечных клеток в стенке сосуда, %	19,34 ± 3,94	25,18 ± 5,12	33,54 ± 5,65	0,025
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	15,51 ± 3,88	14,29 ± 3,65	10,49 ± 3,46	0,047
Количество плазмцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения	3,14 ± 0,15	2,89 ± 0,85	2,16 ± 0,88	0,089
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате в 10 полях зрения (HPF)	21,16 ± 5,46	15,15 ± 4,24	12,26 ± 4,28	0,048

Толщина стенки ИП через 12 месяцев была несколько меньше, чем через 9 месяцев ( $p = 0,034$ ), при этом определялись фиброзные из-

менения, уменьшение васкуляризации по сравнению с БПВ и ГВБ ( $p = 0,023$ ).

#### Заключение

По всей видимости, пик морфофункциональной перестройки, вызванной включением в артериальный кровоток, для венозных кондуитов приходится на интервал от 3 до 6 месяцев с момента имплантации.

Изменения бедренной вены наступают раньше, чем подкожной. Дистрофические изменения в бедренной вене выражены слабее, чем в подкожной.

Морфофункциональные свойства бедренной вены отличаются от свойств подкожной вены.

Пик регенеративных процессов в искусственном протезе приходится на срок 6 месяцев. На более поздних сроках процессы инволюции преобладают над процессами регенерации.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Silyl-heparin adsorption improves the in vivo thromboresistance of carbon-coated polytetrafluoroethylene vascular grafts / J. Laredo [et al.] // *Am J Surg.* — 2003. — Vol. 186(5). — P. 556–560.

2. Darling, R. C. Durability of femoropopliteal reconstructions / R. C. Darling, R. R. Linton // *Am. J. Surg.* — 1972. — Vol. 123. — P. 472.

3. DeWeese, J. A. Autogenous venous grafts ten years later / J. A. DeWeese, C. G. Rob // *Surgery.* — 1977. — Vol. 82. — P. 775.

4. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial / Al-Ruzzeh S. [et al.] // *BMJ.* — 2006. — Vol. 1. — P. 236.

5. Different Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis in the Human Internal Mammary Artery and the Saphenous Vein. Implications for Bypass Graft Disease / Frischknecht K. [et al.] // *J Vasc Res.* — 2006. — Vol. 29, № 43 (4). — P. 338–346.

6. Interspecies healing of porous arterial prostheses / L. R. Savage [et al.] // *Observations.* — 1960-1974, Vol. 109. — P. 698.

7. Kassab, G. S. Biomechanical Considerations in the Design of Graft / G. S. Kassab, J. A. Navia // *The Homeostasis Hypothesis. Ann Rev Biomed Eng.* — 2006. — Apr. 19.

8. Особенности ангиогенеза в раке печени и их прогностическое значение (клинико-иммуногистохимическое исследование) / Д. А. Гранов. [и др.] // *Архив патологии.* — 2006. — Т. 68, № 6. — С. 6–10.

9. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer / S. Svagzdys [et al.] // *B. M. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 9. — P. 1471–1477.

*Поступила 23.11.2011*

**УДК 616.13/14-089.843-06:616.9**

## **ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ**

**А. А. Лызиков**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Обзор посвящен инфекционным осложнениям при применении искусственных протезов для реконструкций аорты и подвздошных артерий. Подробно описана этиология, патогенез и клиническая картина этих осложнений. Выделены основные группы микроорганизмов, которые могут служить их причиной, а также показаны различия в течении заболевания в зависимости от возбудителя. Указаны факторы риска инфицирования искусственного протеза.

Ключевые слова: инфекция протеза, искусственный протез, нагноение, аорто-бедренная реконструкция.

## **INFECTIOUS COMPLICATIONS IN THE TRANSPLANTATION OF VASCULAR PROSTHESES**

**A. A. Lyzikov**

**Gomel State Medical University**

The present review covers infectious complications after the application of vascular prostheses for the reconstruction of aorta and iliac arteries. The etiology, pathogenesis and clinical manifestations of the complications have been given a detailed description in the article. The basic groups of microorganisms which can cause the complications have been singled out and differences in the clinical course of the disease depending on the type of the bacteria have been described. The main risk factors for prosthetic contamination have been indicated.

Key words: prosthetic infection, vascular prosthesis, suppuration, aorto-femoral surgery.

Инфекция сосудов является одной из наиболее сложных и опасных проблем, с которыми сталкивается сосудистый хирург. Эти пациенты часто пожилого возраста, находящиеся в тяжелом состоянии и имеющие множественную сопутствующую патологию. В силу этих причин они часто не в состоянии перенести обширные и сложные хирургические вмеша-

тельства, обычно необходимые для решения этих проблем. Консервативное лечение, основанное на специфической антибиотикотерапии, редко приносит эффект, поскольку для эрадикации инфекции, как правило, необходимо полное удаление инфицированных сосудистых структур. Немедленное восстановление кровотока в конечностях, что достигается либо путем экстрас-

анатомического шунтирования, либо путем замены кондуита для минимизации риска рецидива инфекции, представляет собой еще одну сложную задачу и часто является серьезным экзаменом для оперирующего хирурга. Несмотря на огромный прогресс в лечении сосудистых инфекций, заболеваемость и смертность все еще остается самой высокой среди всех заболеваний сосудов. Частота таких осложнений колеблется от 0,8 до 14,2 %. Осложнения раневой инфекцией в послеоперационном периоде являются причиной ампутаций нижних конечностей в 13–75 % наблюдений и сопровождаются высокой летальностью — 1–75 %, достигающей при протезном сепсисе 100 % [5, 15, 19].

### Патогенез

Сосудистые протезы являются инородными телами, которые могут быть инфицированы либо первично во время имплантации, либо вторично — гематогенным, лимфогенным или контактным путем. Общая частота встречаемости клинически выраженного инфицирования кондуитов зависит от анатомической области. Аортальные протезы, расположенные в грудной или брюшной полости, инфицируются редко — в 0,5–2 % случаев [15]. Частота значительно возрастает (от 2 до 6 %) в случае расположения анастомозов на бедре (аортобедренное, бедренно-бедренное или бедренно-подколенное шунтирование) [24].

Некоторые особенности паховой области являются предрасполагающими к потенциальному инфицированию. Пах — это относительно грязная область, которую сложно очистить полностью и поэтому разрезы в этом месте часто склонны к развитию инфекции и проблемам с заживлением.

Вертикальный разрез пересекает паховую складку и имеет тенденцию к расхождению краев раны, а у тучных пациентов к тому же скрыт под влажными кожными складками. Более того, в процессе доступа к бедренной артерии часто пересекаются поверхностные паховые лимфатические узлы, которые не будучи лигированы обеспечивают обильную содержащую бактерии лимфоррею в области сосудистого протеза. Потенциальными источниками бактериального заражения при этих обстоятельствах служат открытые ишемические язвы, некрозы пальцев и раны других локализаций, такие как промежность и перианальная область, которые дренируются через паховые лимфоузлы. Другим фактором, усиливающим значение пахового разреза в этиологии инфицирования сосудистого протеза, является транзиторная местная ишемия при пережатии аорты, что делает эту рану еще более восприимчивой к инфекции.

Многие авторы придерживаются мнения, что большинство случаев инфицирования со-

судистых протезов произошло во время операции [15, 19, 21]. Несмотря на сложности с получением прямых доказательств этой гипотезы, преобладание *staph. epidermidis* среди инфекционных агентов подтверждает, что контаминация кожи собственной флорой пациента является важным механизмом [2, 16]. Колонизация слизистой носовой, орофарингеальной и гастроинтестинальной областей также является потенциальным источником bacteremii и контаминации *staph. epidermidis* и другими коагулазо-негативными микроорганизмами [8].

Также часто обнаруживается присутствие *staph. aureus* и другой нозокомиальной микрофлоры, что указывает на заражение извне. Другим интраоперационным источником заражения является кишечная флора при нарушении целостности кишечника либо при симультанном проведении хирургического вмешательства на желудочно-кишечном тракте. Ламинарные тромбы, выстилающие внутренний просвет аневризм, также могут служить источниками инфицирования и в 10 % случаев при культивировании в них обнаруживаются бактерии. Наиболее часто выделяется *staph. epidermidis* [9, 13].

Источниками инфицирования искусственного сосудистого протеза в послеоперационном периоде являются раневые осложнения и инфекции мочевыводящих путей. Раннее и позднее обсеменение протеза может происходить во время транзиторной bacteremii при отдаленных не агрессивных инфекционных заболеваниях или при стоматологических процедурах.

Хотя наиболее частыми находками при культивировании микрофлоры с поверхности инфицированных протезов являются бактерии, также иногда обнаруживаются менее распространенные микроорганизмы, такие как грибы и микобактерии. Наиболее часто выявляемым в современных исследованиях патогеном является *staph. epidermidis*, по распространенности превосходя инфицирование *staph. aureus* в 2 раза. Грамм-негативные и полимикробные инфекции обнаруживаются все чаще, однако все еще остаются менее распространенными, чем грамм-позитивные. Во многих случаях при микробиологическом исследовании возбудитель не выделяется, несмотря на убедительные местные признаки инфекции, включая свободно лежащий в макроскопически гнойном отделении сосудистый протез [20]. Эти случаи наиболее вероятно вызваны присутствием *staph. epidermidis* или других малоагрессивных микроорганизмов, которые подверглись периперационному действию антибиотиков во время забора материала для микробиологического исследования и требуют изощренных микробиологических методов для получения роста. Эффективными способами увеличения

обнаружения *staph. epidermidis* были признаны, по литературным данным, ультразвуковое измельчение инфицированного протеза, рост на среде, содержащей трипсиновый соевый бульон, и пролонгированная культивация в течение нескольких дней [12].

Присутствие инородного тела, такого как имплантированный протез, повышает риск инфекции. Ранние исследования показали, что для образования абсцесса в области подкожной шелковой лигатуры необходимо всего лишь 102 микробных тел *staph. aureus*, тогда как для формирования абсцесса в коже без инородных тел необходимо уже 106 микробных тел *staph. aureus*. Причины, по которым инородные материалы склонны к инфицированию, включают физико-химические свойства этих материалов, ухудшение системы защиты организма хозяина и специальные свойства бактерий, которые стимулируют их рост в присутствии чужеродного материала [18].

Биологическая реакция на имплантированный сосудистый протез заключается в остром воспалительном ответе на ранних стадиях и его трансформации в более поздних сроках в формирование фиброзной капсулы или прорастание пористого материала соединительной тканью. Нейтрофилы *in vivo* быстро вступают в контакт с имплантом, преждевременно активируются при этом и быстро теряют способность откликаться на последующие стимулы, такие как присутствие бактерий. При взаимодействии с биоматериалом нейтрофилы быстро теряют способность к продукции супероксида и других активных форм кислорода и становятся относительно бессильными в их бактерицидной деятельности [17, 6].

До известной степени, биоматериал становится своего рода приманкой, которая отвлекает нейтрофилы от адекватного ответа на присутствие бактерий в микроокружении. В дополнение ко всему вышесказанному субстанции, высвобождаемые нейтрофилами при этих обстоятельствах, могут способствовать дисфункции новых нейтрофилов, попадающих в микроокружение [14].

Различные материалы для искусственных сосудистых протезов отличаются в восприимчивости к различным видам микроорганизмов. Высокоструктурированные ткани с грубой поверхностью, например, сделанные из Dacron (тканые или плетеные), являются более уязвимыми к бактериальной адгезии, чем гладкие биоматериалы, такие как политетрафторэтилен (ПТФЭ) или полиуретан [3]. Однако адгезия тромбоцитов, белков плазмы, других компонентов крови *in vivo*, а также различные условия имплантации могут существенно влиять на ответ различных биоматериалов на микроорга-

низмы, и все биоматериалы могут стать восприимчивыми к инфекции [1, 22].

Основным микроорганизмом, «ответственным» за инфекции всех имплантируемых медицинских материалов и приспособлений, включая сосудистые протезы, является *staph. epidermidis*. Именно этот представитель коагулазо-негативных стафилококков является основной причиной нозокомиальных инфекций и нозокомиальных бактериемий в особенности [25]. Этот организм является вездесущим спутником кожи и обладает относительно медленным ростом и низкой вирулентностью. Из-за этого он вызывает хроническую инфекцию с местными проявлениями, но без или с незначительными признаками системной реакции. Главным в патогенезе этой инфекции является продукция многослойных биопленок, состоящих из экзополисахаридов, обычно называемых «слизью».

Выработка биопленок имеет место при адгезии *staph. epidermidis* к биоматериалам и обычно происходит, когда микроорганизмы формируют микроколонии [23]. Как адгезия бактерий к полимерным поверхностям, так и друг к другу осуществляется полисахаридными адгезинами, входящими в состав капсулы [23, 11]. Мутантные бактерии, которые не вырабатывают адгезины, теряют клеточный контакт и не вырабатывают биопленки [7]. После выработки биопленки формируют защитное покрытие, делая возможным длительный рост бактерии в относительно благоприятном окружении. В отличие от антибиотиков бактериальные нутриенты и продукты метаболизма свободно проникают через них. Биопленки также уменьшают воспалительные изменения, поражают защиту хозяина и способствуют большей адгезии бактериальных колоний к биоматериалу [4]. Инфекция *staph. epidermidis* имеет тенденцию к персистенции, является рефрактерной к антибиотикам, и удаление импланта является необходимым условием для эрадикации этой инфекции.

После контаминации инфекция распространяется по протезу и неизбежно вовлекает места анастомозов. Распад тканей приводит к формированию ложных аневризм, которые являются наиболее частыми первичными проявлениями инфекции протеза. Также нередки тромбозы бранши протеза в случае аортобедренного бифуркационного шунтирования. Формирование ложной аневризмы проксимального анастомоза может приводить к контакту с двенадцатиперстной кишкой формированием аорто-дуоденальной фистулы и развитием катастрофического кровотечения.

Хотя все возбудители инфекций сосудистых протезов вызывают развитие ложных ане-

вризм, но они различаются в своих способностях разрушать ткани анастомозов. Грамм-негативные микроорганизмы, такие как *pseudomonas aeruginosa*, *proteus vulgaris* и *e. coli*, обладают наибольшей склонностью переваривать ткани [10]. Эти организмы вырабатывают, например, щелочную протеазу, которая разлагает эластин, коллаген, фибронектин и фибрин. *Staph. epidermidis* и другие коагулазо-негативные стафилококки также секретируют протеолитические ферменты. Механизмы, обеспечивающие вовлечение и активацию протеаз, являются сложными и имеют многоуровневую регуляцию, и в дополнение к разрушению тканей и формированию ложных аневризм многие бактерии вырабатывают высокотромбогенные вещества, вызывающие тромбоз, который, в свою очередь, также может быть первым проявлением инфицирования.

#### **Клинические проявления**

Клинические проявления инфекции сосудистого протеза часто не яркие, что затрудняет постановку диагноза. Скорость развития и выраженность симптомов зависит от вида возбудителя. Инфекции, вызванные высоковирулентными микроорганизмами, такими как *staph. aureus* или *pseud. aeruginosa*, проявляются развитием системного воспалительного ответа. Например, пациент, имеющий в анамнезе сосудистую реконструкцию с использованием эксплантата и жалующийся на персистирующую лихорадку и лейкоцитоз, должен быть расценен как имеющий инфекцию протеза, пока не доказано обратное. Вирулентные микроорганизмы также имеют свойство вызывать более раннее проявление инфекции протеза, при этом промежуток времени между имплантацией протеза и развитием инфекции часто невелик. Самые ранние инфекции протезов, развившиеся в течение недель после операции, часто вызваны раневыми осложнениями с контактным заражением протеза.

Напротив, в случае контаминации низковирулентными бактериями, такими как *staph. epidermidis*, требуются годы до развития клинических признаков [16]. Системные проявления и симптомы при этом часто не выражены. Эти пациенты наиболее часто обращаются по поводу местных проявлений, таких как лигатурные свищи, ложные аневризмы или тромбоз бранши протеза. Они могут жаловаться на субфебрильную лихорадку или общее недомогание при отсутствии проявлений сепсиса. Количество лейкоцитов крови часто в пределах нормы или слегка повышено, тогда как СОЭ часто аномальна. Пациент, обратившийся по поводу ложной аневризмы анастомоза или тромбоза бранши протеза и имеющий увели-

ченную СОЭ, должен быть расценен как имеющий инфицированный протез.

Пациенты, страдающие от массивного желудочно-кишечного кровотечения из аорто-дуоденальной или аорто-кишечной фистулы, часто имели незначительный по выраженности аналогичный эпизод в течение часов или дней до этого. Такие малые эпизоды являются предвестниками и дают возможность вовремя диагностировать и предотвратить развитие грозного осложнения. У любого пациента с верхним или нижним кровотечением из желудочно-кишечного тракта и имеющего в анамнезе интраабдоминальную сосудистую реконструкцию с использованием эксплантата, должна быть заподозрена развивающаяся аорто-кишечная фистула, требующая дообследования и скрупулезного исключения.

Хроническое желудочно-кишечное кровотечение также может быть проявлением аорто-кишечного соустья, однако чаще связано с кишечной эрозией. Это состояние, часто называемое кишечно-протезной эрозией, отличается от аорто-кишечного соустья тем, что искусственный протез формирует пролежень в кишке вне зоны анастомозов, что вызывает хроническое кровотечение из эродированной слизистой, сходное с язвенным, и может сопровождаться хронической анемией. Такой диагноз должен приниматься во внимание у пациентов с артериальной реконструкцией эксплантатом в анамнезе, жалующихся на анемию, положительный анализ стула на скрытую кровь и лихорадку.

Другим проявлением инфицированного аорто-бедренного или аорто-подвздошного протеза является гидронефроз. Он развивается при обструкции мочеточника перипротезным воспалением и может быть одно- или двусторонним в зависимости от распространенности инфекции. Гидронефроз редко бывает начальным проявлением контаминированного искусственного сосудистого протеза, поскольку обычно протекает бессимптомно. Это состояние часто диагностируется случайно в процессе обследования пациентов с паховым свищом или желудочно-кишечным кровотечением.

#### **Выводы**

Таким образом, инфекционные осложнения со стороны искусственного сосудистого протеза являются грозной патологией с высокой летальностью. Очевидно, что даже латентные низковирулентные микроорганизмы могут длительно существовать на поверхности протеза, необратимо нарушая его функционирование. В силу вышеизложенного следует избегать использования искусственных протезов даже при потенциальной угрозе инфицирования.

1. Adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to biomedical polymers: contributions of surface thermodynamics and hemodynamic shear conditions / I. W. Wang [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1995. — Vol. 29(4). — P. 485–493.
2. Aortofemoral graft infection due to *Staphylococcus epidermidis* / D. F. Bandyk [et al.] // *Arch Surg.* — 1984. — Vol. 119(1). — P. 102–108.
3. Bacteria/blood/material interactions. I. Injected and preseeded slime-forming *Staphylococcus epidermidis* in flowing blood with biomaterials / M. R. Brunstedt [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1995 — Vol. 29(4). — P. 455–466.
4. Bacterial products primarily mediate fibroblast inhibition in biomaterial infection / P. K. Henke [et al.] // *J. Surg. Res.* — 1998. — Vol. 74(1). — P. 17–22.
5. Balas, P. An overview of aortofemoral graft infection. / P. Balas // *Eur J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 14. — P. 3–4.
6. Biomaterial-neutrophil interactions: dysregulation of oxidative functions of fresh neutrophils induced by prior neutrophil-biomaterial interaction / S. S. Kaplan [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1996. — Vol. 30(1). — P. 67–75.
7. Characterization of the importance of polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin of *Staphylococcus epidermidis* in the pathogenesis of biomaterial-based infection in a mouse foreign body infection model / M. E. Rupp [et al.] // *Infect Immun.* — 1999. — Vol. 67(5). — P. 2627–2632.
8. Costa, S. F. Mucosa or skin as source of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia? / S. F. Costa, M. H. Miceli, E. J. Anaissie // *Lancet Infect Dis.* — 2004. — Vol. 4(5). — P. 278–286.
9. Culture of abdominal aortic aneurysm contents. An additional series / J. A. Schwartz [et al.] // *Arch Surg.* — 1987. — Vol. 122(7). — P. 777–780.
10. Differential effects of a gram-negative and a gram-positive infection on autogenous and prosthetic grafts / K. J. Geary [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1990. — Vol. 11(2). — P. 339–345.
11. Essential functional role of the polysaccharide intercellular adhesin of *Staphylococcus epidermidis* in hemagglutination / D. Mack [et al.] // *Infect Immun.* — 1999. — Vol. 67(2). — P. 1004–1008.
12. In situ replacement of vascular prostheses infected by bacterial biofilms / D. F. Bandyk [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1991. — Vol. 13(5). — P. 575–583.
13. Incidence and significance of intra-operative bacterial cultures during abdominal aortic aneurysmectomy / C. B. Ernst [et al.] // *Ann Surg.* — 1977. — Vol. 185(6). — P. 626–633.
14. Kaplan, S. S. Defensins impair phagocytic killing by neutrophils in biomaterial-related infection / S. S. Kaplan, R. P. Heine, R. L. Simmons // *Infect Immun.* — 1999. — Vol. 67(4). — P. 1640–1655.
15. Kearney, R. A. Non-valvular infections of the cardiovascular system / R. A. Kearney, H. J. Eisen, J. E. Wolf // *Ann Intern Med.* — 1994. — Vol. 121(3). — P. 219–230.
16. Mechanism of late prosthetic vascular graft infection / L. Jones [et al.] // *Cardiovasc Surg.* — 1997. — Vol. 5(5). — P. 486–489.
17. Mechanisms of biomaterial-induced superoxide release by neutrophils / S. S. Kaplan [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1994. — Vol. 28(3). — P. 377–386.
18. Merritt, K. Tissue colonization from implantable biomaterials with low numbers of bacteria / K. Merritt, V. M. Hitchins, A. R. Neale // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1999. — Vol. 44(3). — P. 261–265.
19. O'Brien, T. Prosthetic vascular graft infection / T. O'Brien, J. Collin // *Br J Surg.* — 1992. — Vol. 79(12). — P. 1262–1267.
20. Padberg, F. T. Accuracy of disincorporation for identification of vascular graft infection / F. T. Padberg, S. M. Smith, R. H. K. Eng // *Arch Surg.* — 1995. — Vol. 130. — P. 183–187.
21. Seabrook, G. R. Pathobiology of graft infections. / G. R. Seabrook // *Seminars in Vascular Surgery.* — 1990. — Vol. 3. — P. 81.
22. Shive, M. S. Shear stress effects on bacterial adhesion, leukocyte adhesion, and leukocyte oxidative capacity on a polyetherurethane / M. S. Shive, S. M. Hasan, J. M. Anderson // *J. Biomed Mater. Res.* — 1999. — Vol. 46(4). — P. 511–519.
23. Ultrastructural organization and regulation of a biomaterial adhesin of *Staphylococcus epidermidis* / G. J. Veenstra, [et al.] // *J. Bacteriol.* — 1996. — Vol. 178(2). — P. 537–541.
24. Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts / J. E. Lorentzen [et al.] // *Surgery.* — 1985. — Vol. 98(1). — P. 81–86.
25. Von Eiff, C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci / C. Von Eiff, G. Peters, C. Heilmann // *Lancet Infect Dis.* — 2002. — Vol. 2(11). — P. 677–685.

Поступила 09.12.2011

УДК 616.98:578.828.6-07

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ sFas/APO-1(CD-95)-АНТИГЕНА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Н. В. Москалева, С. В. Жаворонок, О. Л. Тумаш, А. Ю. Барышников, В. В. Кармазин

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Гомельский государственный медицинский университет

Гомельская областная клиническая инфекционная больница

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва

В результате исследования 83 ВИЧ-инфицированных пациентов установлено, что при ВИЧ-инфекции выявляются более высокие уровни и чаще определяется повышенный уровень оптической плотности (ОП) sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови в сравнении с практически здоровыми донорами. У пациентов в стадии СПИД выявляются более высокие средние уровни ОП и чаще определяется повышенный уровень ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови, чем у пациентов не в стадии СПИД. У ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл крови средние уровни ОП и частота выявления повышенных уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови значимо выше, чем у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов более 200 в 1 мкл. Повышенные уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена определяются у ВИЧ-инфицированных пациентов только при развитии умеренной и выраженной иммуносупрессии (CD4<350 клеток/мкл) и прямо умеренно коррелируют с клинической стадией ВИЧ-инфекции.

**Ключевые слова:** апоптоз, растворимый антиген, sFas/Apo-1 (CD-95), ВИЧ-инфекция, иммуноферментный анализ.

## CLINICAL DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF Fas/APO-1(CD-95)-ANTIGEN IN HIV- INFECTION

N. V. Moskaliyova, S. V. Zhavoronok, O. L. Tumash, A. Yu. Baryshnikov, V. V. Karmazin

Belarussian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk



**Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Infectious Hospital  
Russian Oncologic Research Center named after N. N. Blokhina  
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow**

As a result of the examination of 83 HIV-positive patients it has been established, that HIV-infection reveals higher levels and higher optical density of sFas/Apo-1(CD-95)-antigen in blood serum in comparison with those in practically healthy donors. The patients in AIDS stage detect higher average levels of optical density of sFas/Apo-1(CD-95)-antigen in the blood serum, than the patients out of the AIDS stage. The average optical density levels and frequency of revealing the increased optical density levels of sFas/Apo-1(CD-95)-antigen in the blood serum are significantly higher in the HIV-positive patients with number of CD4+T-lymphocytes less than 200 in 1 mkl in the blood, than in the patients with that more than 200 in 1 mkl. The increased optical density levels of sFas/Apo-1(CD-95)-antigen are defined in the HIV-positive patients only in the development of moderate and expressed immune suppression ( $CD4 < 350$  cells/mkl) and directly moderately correlate with a clinical stage of HIV infection.

**Key words:** apoptosis, soluble antigen, sFas/Apo-1 (CD95), HIV infection, immune enzyme analysis.

### **Введение**

Fas/Apo-1(CD95) является одним из ключевых рецепторов, запускающих программу самоуничтожения клетки. Доказано существование его растворимой формы (sFas/Apo-1(CD-95)), которая является продуктом альтернативного сплайсинга полноразмерной мРНК Fas/Apo-1/ CD95-антигена. Это — растворимый белок конкурирует с мембранно-связанным рецептором Fas/Apo-1 (CD95) в связывании лиганда (FasL) и может подавлять Fas-опосредованный апоптоз [1–6].

На сегодняшний день нет достаточных сведений о роли sFas/Apo-1(CD-95) в иммунопатогенезе ВИЧ/СПИД и его клиническом значении [7–12]. Для диагностики стадии ВИЧ-инфекции и определения показаний к лечению используют метод проточной цитометрии, позволяющий оценить экспрессию CD4-антигена на мембранах клеток. Метод является весьма трудоемким и дорогостоящим и в настоящее время недоступен для районного уровня здравоохранения. Поэтому разработка новых доступных методов диагностики стадии ВИЧ-инфекции, а также критериев для начала антиретровирусной терапии не вызывает сомнений. На основании противоречивых данных в доступной литературе и наших пилотных исследований было предложено в качестве такового показателя использовать уровень sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови.

Имуноферментный анализ — высокочувствительный, специфичный и доступный, метод для определения данного показателя в сыворотке крови [13]. Однако представленные на рынке Республики Беларусь коммерческие наборы ИФА также имеют высокую стоимость (от 800 долларов США) и предназначены «for research use only, not for use in diagnostic procedures», что существенно ограничивает возможность их использования в клинической практике. Данный факт предполагает необходимость разработки альтернативных вариантов отечественных им-

муноферментных тест-систем для более глубокого изучения клинико-диагностической значимости Fas/Apo-1(CD-95)-антигена при ВИЧ-инфекции и оценки возможности его применения в клинической практике.

### **Цель**

Выявить клинико-диагностическую значимость исследования sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови при ВИЧ-инфекции.

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленной задачи исследовали сыворотки крови 83 ВИЧ-инфицированных пациентов (основная группа), которые находились на амбулаторном и диспансерном лечении в УЗ «Гомельская областная клиническая больница» в период 01.01.2010-01.01.2011 гг., в том числе 61 (73,5 %) взрослый (средний возраст  $32,2 \pm 8,4$  года) и 22 (26,5 %) ребенка (средний возраст  $7,3 \pm 0,9$  года). Среди взрослых было 20 (20 %) мужчин (средний возраст  $32,8 \pm 2,3$  года) и 41 (67,2 %) женщина (средний возраст  $29,6 \pm 5,6$  года), среди детей — 8 (36 %) девочек и 14 (64 %) мальчиков.

Клиническая диагностика определения стадии ВИЧ-инфекции проводилась по международной классификации СДС 1993 г. для взрослых и 1994 г. для детей, в соответствии с которыми ВИЧ-инфицированные были разделены на 2 подгруппы [14]. Первую составили пациенты не в стадии СПИД (клинические категории A1, A2, B1, B2); вторую — пациенты в стадии СПИД (A3, B3, C1, C2, C3).

Также все пациенты независимо от клинической категории были разделены на группы по уровню CD4 клеток. В первом случае пороговым уровнем по делению пациентов был принят уровень CD4 клеток, равный 350 клеток/мкл (уровень CD4 клеток, рекомендованный ВОЗ для старта антиретровирусной терапии); во втором случае — уровень CD4 клеток, равный 200 клеток/мкл (критический уровень, ниже которого иммунологические нарушения

расцениваются как выраженные или как иммунологический СПИД).

Группу контроля составили 66 практически здоровых безвозмездных доноров крови (46 (70 %) мужчин и 20 (30 %) женщин), средний возраст составил  $36,9 \pm 1,3$  года.

Взятие крови для исследования проводилось из локтевой вены пациента утром, натощак, в сухие стерильные пробирки. Для получения сыворотки кровь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин. Полученную сыворотку собирали в стерильные пробирки объемом 1,5 мл и замораживали при температуре  $-20$  °С. Заготовленные сыворотки размораживали однократно непосредственно перед проведением исследования.

Исследования проводили с помощью разработанной нами твердофазной иммуоферментной тест-системы с применением МКА

ИКО-160 к Fas/Apo-1(CD-95)-антигену, с диагностической чувствительностью 95,6 % и диагностической специфичностью — 90 % [15].

**Результаты и обсуждение**

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией (основная группа,  $n = 83$ ) значительно чаще определяются повышенные уровни ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови (51,8 % против 9,1 % у здоровых доноров (контрольная группа,  $n = 66$ ), критерий  $\chi^2$  (с поправкой Йетса) = 28,49,  $p < 0,001$ ) и более высокие средние уровни ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена (Me 0,202 (0,136–0,663) о.е.п. против Me 0,084 (0,069–0,144) о.е.п. у здоровых доноров, критерий Манна-Уитни,  $U = 1078$ ,  $p < 0,001$ ), что указывает на участие sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в патогенезе ВИЧ-инфекции (таблица 1).

Таблица 1 — Уровни ОП и частота выявления повышенных уровней sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови пациентов основной и контрольной групп

Признак	Основная группа, $n = 83$	Контрольная группа, $n = 66$	Критерий Манна-Уитни	
			U	p
Уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена, о.е.п., Me (P25–P75)	0,202 (0,136–0,663)	0,084 (0,069–0,144)	1078	$p < 0,001$
Доля значений ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена выше порогового уровня ( $> 0,2$ о.е.п.), %	51,8	9,1		

При оценке уровней ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в подгруппах основной группы в за-

висимости от возраста пациентов были получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2 — Уровни ОП и частота выявления повышенных уровней sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови исследуемых ВИЧ-инфицированных взрослых и детей

Признак	Взрослые, $n = 61$	Дети, $n = 22$	Критерий Манна-Уитни	
			U	p
Уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена, о.е.п., Me (P25–P75)	0,228 (0,137–0,564)	0,204 (0,126–0,834)	628	0,657
Доля значений ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена выше порогового уровня, %	50,8	54,5		

Средние уровни (Me 0,228 (0,137–0,564) о.е.п. против Me 0,204 (0,126–0,834) о.е.п., критерий Манна-Уитни,  $U = 628$ ,  $p = 0,658$ ) и частота (50,8 %,  $n = 61$  против 54,5 %,  $n = 22$ ,  $p > 0,05$ ) выявления повышенных уровней ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови значительно не различаются в группах взрослых и детей.

При оценке уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в подгруппах основной группы в зависимости от пола были получены результаты, представленные в таблице 3.

Средние уровни (Me 0,337 (0,174–1,038) о.е.п. против Me 0,187 (0,135–0,343) о.е.п.,

критерий Манна-Уитни,  $U = 624$ ,  $p = 0,052$ ) и частота (58,8 %,  $n = 34$  против 46,9 %,  $n = 49$ , критерий  $\chi^2$  (с поправкой Йетса) = 0,71,  $p = 0,399$ ) выявления повышенных уровней ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови значительно не различаются в группах мужчин и женщин.

При оценке уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови взрослых пациентов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (не в стадии СПИД и в стадии СПИД) были получены результаты, представленные в таблице 4.

Таблица 3 — Уровни ОП (е.о.п.) и частота выявления повышенных уровней sFas/Apo-1(CD95)-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин

Признак	Мужчины, n = 34	Женщины, n = 49	Критерий Манна-Уитни	
			U	p
Уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена, е.о.п., Me (P25–P75)	0,337 (0,174–1,038)	0,187 (0,135–0,343)	624,0	0,052
Доля значений ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена выше порогового уровня, %	58,8	46,9		

Таблица 4 — Уровни ОП и частота выявления повышенных уровней sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов на различных стадиях заболевания

Признак	Не в стадии СПИД, n = 30	В стадии СПИД, n = 53	Критерий Манна-Уитни	
			U	p
Уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена, е.о.п., Me (P25–P75)	0,123 (0,08–0,125)	0,343 (0,177–0,818)	624,0	< 0,001
Доля значений ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена выше порогового уровня, %	26,7	66,0		

Средние уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (A3, B3, C1, C2, C3 — СПИД, n = 53, Me 0,343 (0,177–0,818) е.о.п.) значимо выше, чем у пациентов на ранних стадиях заболевания (A1, A2, B1, B2 — пре-СПИД, n = 30, Me 0,123 (0,08–0,125) е.о.п.) (критерий Манна-Уитни, U=624, p<0,001). Частота выявления повышенных уровней ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции составила 66,0 %, что значимо выше, чем у пациентов на ранних стадиях заболевания — 26,7 % (критерий  $\chi^2$  (с поправкой Йетса) = 10,37, p = 0,001). Полученные данные свидетельствуют о диагностическом значении повышенного уровня sFas/Apo-1(CD-95)-антигена при ВИЧ-инфекции.

При оценке уровней ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови взрослых пациентов в зависимости от количества CD4+Т-лимфоцитов выявили, что средние уровни ОП у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл крови (n = 52, Me 0,305 (0,178–0,811) е.о.п.) значимо выше, чем у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов более 200 в 1мкл крови (n = 31, Me 0,136 (0,078–0,243) е.о.п.) (критерий Манна-Уитни, U = 381, p < 0,001). Частота выявления повы-

шенных уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл крови составила 65,4 %, что значимо выше, чем у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов более 200 в 1 мкл крови (более 200 CD4+Т-лимфоцитов в 1 мкл крови) — 29,0 % (критерий  $\chi^2$  (с поправкой Йетса) = 8,88, p = 0,003). Выявлена обратная умеренная корреляционная зависимость повышения уровня ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови со снижением количества CD4+Т-лимфоцитов в 1 мкл крови (R = -0,52, p < 0,001), что свидетельствует о возможности использования данного показателя в качестве лабораторного критерия при оценке степени иммуносупрессии.

Произвели анализ выявления повышенных уровней ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови у ВИЧ-инфицированных пациентов с умеренной и выраженной иммуносуперсией (CD4 < 350 клеток/мкл) и у пациентов с легкой иммуносупрессией и нормальным иммунным статусом (рисунок 1). Выявили, что повышенные уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена определяются у ВИЧ-инфицированных пациентов только при развитии умеренной и выраженной иммуносупрессии (CD4 < 350 клеток/мкл — критерий для старта антиретровирусной терапии).

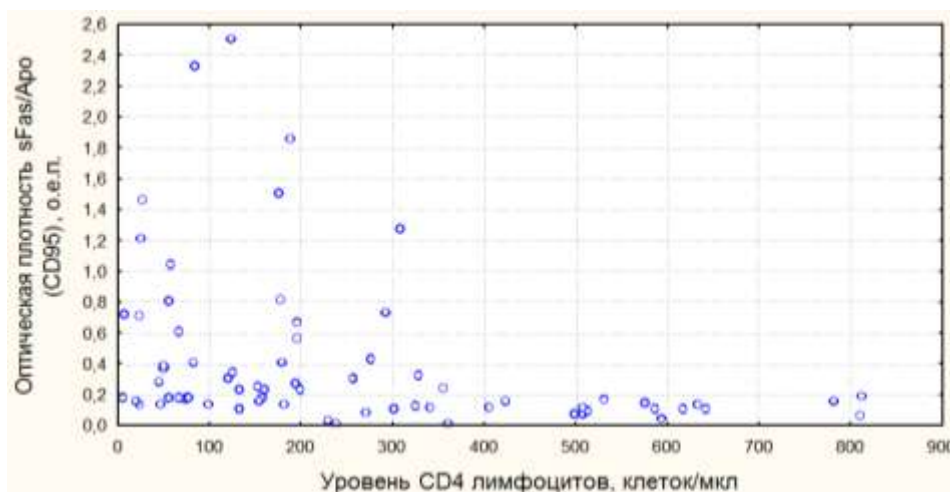


Рисунок 1 — Уровни ОП sFas/Apo (CD-95)-антигена в зависимости от количества CD4+Т-лимфоцитов в 1 мкл крови

Установили прямую умеренную корреляцию повышенного уровня ОП sFas/Apo (CD-95)-антигена с клинической стадией ВИЧ-инфекции (категории А, В, С по CDC) ( $R = 0,38$ ,  $p = 0,005$ ), что может свидетельствовать о роли sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в развитии клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

#### Выводы

1. При ВИЧ-инфекции выявляются более высокие уровни и чаще определяются повышенные уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови в сравнении с практически здоровыми донорами, что указывает на участие sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в патогенезе СПИД.

2. У пациентов в стадии СПИД как клинической, так и иммунологической выявляются более высокие средние уровни ОП и чаще определяются повышенные уровни ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови, чем у пациентов без клинических проявлений СПИДа и выраженной иммунологической супрессии. Полученные результаты дают основание для использования данного показателя в качестве лабораторного критерия при оценке степени иммуносупрессии (диагностика СПИДа).

3. Полученные данные дают основание для использования выявления повышенного уровня (выше порогового значения) sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови в качестве дополнительного лабораторного критерия для выделения группы пациентов, нуждающихся в начале антиретровирусной терапии (пациенты с умеренным и выраженным иммунодефицитом), а в случае невозможности определения уровня CD4+Т-лимфоцитов в крови — в качестве основного критерия, что в совокупности позволяет повысить эффективность лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Новиков, В. В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В. В. Новиков, А. Ю. Барышников, А. В. Караулов // Иммунология. — 2007. — № 4. — С. 249–253.
- Gougeon, M.-L. New insights on the role of apoptosis and autophagy in HIV pathogenesis Apoptosis / M.-L. Gougeon, A. M. Piacentini // Springer Science+Business Media. — 2009. — № 14. — С. 501–508.
- Proussakova, O. V. Oligomerization of soluble Fas antigen induces its cytotoxicity / O. V. Proussakova, N. A. Rabaya, A. B. Moshnikova // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 36236–36241.
- Жукова, О. Б. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза / О. Б. Жукова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — № 4. — С. 112–120.
- Барышников, А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. — М.: Эдиториал УРСС, 2002. — 320 с.
- Бойчук, С. В. FAS-рецептор и его роль при atopических заболеваниях / С. В. Бойчук, И. Г. Мустафин // Иммунология 2001. — № 3. — С. 24–28.
- Almonti, J. B. Mechanisms of CD4+T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS / J. B. Almonti, T. B. Ball, K. R. Fowke // J. of General Virol. — 2003. — Vol. 84, № 5. — P. 1649–1661.
- Naoki, H. Membrane and Soluble Forms of Fas (CD95) and Fas Ligand in Peripheral Blood Mononuclear Cells and in Plasma from Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons / H. Naoki // The Journal of Infectious Diseases. — 1998. — № 178. — P. 1030–1039.
- Jiang, J. D. Concentrations of soluble CD95 and CD8 antigens in the plasma and levels of CD8+CD38+, and CD4+CD95+ T cells markers for HIV-1 infection and clinical status / J. D. Jiang [et al.] // J. ClinImmunol. — 1997. — Vol. 17. — P. 185–192.
- Christian, M. Soluble Fas in Serum of Patients with HIV/AIDS / M. Christian // Clinical Chemistry. — 2000. — № 11. — P.1863–1864.
- Cossarizza, A. Apoptosis and HIV infection: about molecules and genes / A. Cossarizza // Curr. Pharm. Des. — 2008. — Vol. 14, № 3. — P. 237–244.
- Soluble Fas and Fas ligand in HIV/HCV coinfectd patients and impact of HCV therapy / M. Guzmán-Fulgencio [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2011. — P. 1215–1217.
- Вербов, В. Н. Принципы твердофазного иммуноферментного анализа. Твердофазный иммуноферментный анализ сб. науч. тр. / В. Н. Вербов. — Л.: Изд. ин-та им. Пастера, 1988. — С. 160.
- Белозеров, Е. С. ВИЧ-инфекция / Е. С. Белозеров, Е. И. Змушко. — 2-е изд., перераб. — СПб.: Питер, 2003. — 368 с.
- Имуноферментный диагностический набор для определения растворимого Fas/Apo (CD-95)-антигена в сыворотке крови / Н. В. Москалёва [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология — 2011. — № 1. — С. 14–25.

Поступила 02.11.2011

УДК 616.12-005.4-071-074:616.151]:681.3

ОЦЕНКА БИОЭЛЕКТРЕТНЫХ СВОЙСТВ КРОВИ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ

## И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИБС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОСЕТЕВОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Н. В. Николаева

Гомельский государственный медицинский университет

Метод анализа нейронных сетей представляет изменения биоэлектрических свойств крови и сердечно-сосудистой системы в виде ранжированных признаков для оценки вероятности наличия ИБС и верификации функционального класса стабильной стенокардии напряжения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, биоэлектрические свойства крови, нейросетевое моделирование.

## EVALUATION OF BIOELECTRET BLOOD PROPERTIES, CLINICAL LABORATORY AND FUNCTIONAL INDICATORS FOR CHD DIAGNOSIS WITH THE USE OF NEURAL NETWORK MODELING

N. V. Nikolayeva

Gomel State Medical University

The method of analysis of neural networks offers changes in bioelectret properties of blood and cardiovascular system in the form of attributes ranged to evaluate the probability of CHD, and verification of the functional class of stable angina.

**Key words:** coronary heart disease, bioelectret properties of blood, neural network modeling.

### **Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания, и, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — наиболее частая причина смерти мужчин старше 45 лет и женщин старше 65 лет во многих странах Европы, в том числе и в России. Глобальный характер проблемы ИБС обусловлен ее значительной распространенностью и высокой смертностью больных, у которых это заболевание развилось [1].

По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения является первым симптомом ИБС у 40,7 % мужчин и у 56,5 % женщин. Распространенность стенокардии значительно повышается с возрастом. Так, в возрастной группе 45–54 лет стенокардия напряжения наблюдается у 2–5 % мужчин и 0,5–1 % женщин, в возрастной группе 65–74 лет — соответственно, у 11–20 и 10–14 %, у лиц старше 75 лет частота встречаемости стенокардии не зависит от пола и составляет примерно 20 %. При этом в популяции только около 40–50 % всех больных со стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60 % случаев заболевание остается нераспознанным (И. И. Князькова, А. Б. Тверетинов, А. И. Цыганков, 2006).

Как показало международное исследование АТР-Survey (Angina Treatment Patterns), среди обследованных лиц преобладали пациенты с ССН ФК-II и ФК-III. Таким образом, ССН как первая манифестация ИБС встречается почти у 50 % обследуемых лиц. Поэтому ранняя диагностика ИБС — важная клиническая проблема, где доклиническое выявление ишемии у пациентов с бессимптомным, скрытым течением ИБС может принести ощутимую пользу, так как у значительного числа пациентов, страдающих ИБС, даже при углубленном опросе не удается выявить спе-

цифических субъективных признаков (приступов стенокардии) или они носят атипичный характер [3, 4].

ИБС диагностируется на основании комплексной оценки типичных жалоб, анамнестических сведений, лабораторных исследований, данных электрокардиографии (ЭКГ) и трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ), холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ и нагрузочных проб (велозергометрии ВЭП) [5].

Нагрузочные, или стресс-тесты, являются самым ценным неинвазивным методом диагностики ИБС. ВЭП является одним из вариантов пробы с физической нагрузкой для выявления ИБС. Диагностическая ценность ВЭП составляет 85 % при высокой специфичности. Помимо ВЭП для выявления ИБС используется физическая нагрузка на тредмиле, проба Мастера, степ-тест, ненормированная физическая нагрузка в виде подъема по лестнице, приседаний, бега, ходьбы и др. При этом чувствительность нагрузочного тестирования с электрокардиографическим контролем, с верифицированной по данным коронарографии ИБС колеблется от 65 до 75 %. По сводным данным мета-анализа результатов 150 исследований (R. Gianrossi и соавт., 2004), при использовании в качестве критерия депрессию сегмента ST > 1 мм ее чувствительность составляет в среднем 68 %. При трехсосудистом поражении чувствительность нагрузочной пробы значительно выше, чем при однососудистом. Ее специфичность среди лиц, у которых ИБС отсутствует, находится примерно в тех же пределах (70–80 %). При оценке вероятности наличия ИБС в случаях положительного результата теста необходимо учитывать характер клинических проявлений заболевания. Так, у больных с типичными приступами стенокардии она составляет 98 %, при атипичной боли

в грудной клетке — 88 %, при неангинозном характере боли — 44 % и при отсутствии болевого синдрома — 33 % [6].

При сомнении в истинности отрицательного результата электрокардиографического теста с физической нагрузкой, а также при его неинформативности возможно проведение чреспищеводной электрокардиостимуляции и дипиридамоловой пробы с электрокардиографическим либо скинтиграфическим контролем. При использовании для выявления очагов ишемии скинтиграфии миокарда чувствительность и специфичность всех нагрузочных тестов повышается до 80–90 %. Изменения при скинтиграфии с  $^{99\text{Tc}}$  при стенокардии обычно отсутствуют. Однако в случаях ее тяжелого течения и дестабилизации могут появляться мелкие очаги накопления нуклида, возможно обусловленные необратимым ишемическим повреждением отдельных групп клеток [7].

Недостатком нагрузочной эхокардиографии является ухудшение качества эхо-изображения полости левого желудочка при нагрузке из-за тахипноэ и тахикардии, что значительно ограничивает ее применение. Этого недостатка лишена нагрузочная радионуклидная вентрикулография, чувствительность и специфичность которой достигают 95 % [5].

Холтеровское мониторирование ЭКГ используется вместе или отдельно от других методов для общей диагностики ИБС, а также выявления транзиторной ишемии миокарда. Метод позволяет обнаружить преходящую ишемию миокарда в условиях обычной жизни, а также диагностировать различные нарушения ритма и определять их связь с ишемией, что важно для выбора лечения [8].

Таким образом, выбор конкретной диагностической методики определяется клинической симптоматикой (или ее отсутствием), целями исследования, показаниями и противопоказаниями, преимуществами и ограничениями, зависящими от информативности метода и объективного состояния больного. Чрезвычайно важно учитывать экономическую сторону исследования, сопоставляя его проведение с адекватностью и информативностью, объективной ценностью, что характеризуется его чувствительностью и специфичностью.

Поэтому наряду со стандартными методами диагностики ИБС [3] является актуальным совершенствование необходимых методов оценки вероятности наличия ИБС на базе определения прогностических показателей [2]. До настоящего времени отсутствуют модели для математической оценки вероятности как наличия ИБС, так и верификации определенного функционального класса ста-

бильной стенокардии напряжения при различных сочетаниях результатов лабораторно-инструментальных методов исследования и биоэлектрических свойств крови.

Патогенез ИБС представляет собой каскад множественных нарушений, где изменения гемореологии играют важную роль, лежат в основе развития ишемии миокарда и определяют тяжесть течения заболевания [9]. Состав и структура крови являются чувствительным индикатором функционального состояния организма. Так как кровь человека представляет пространственную структуру, содержащую жидкокристаллические термотропные соединения и белково-полисахаридные комплексы, то при проведении термостимулированной деполяризации в электрически нейтральной крови происходит высвобождение носителей заряда, что обуславливает возникновение термостимулированных токов [10]. По анализу термостимулированных токов установлено, что кровь человека проявляет электретный эффект, обусловленный координационной природой надмолекулярной структуры ее компонентов [11]. Характеристическим параметром оценки биоэлектрических свойств крови является величина остаточного заряда, которая пропорциональна содержанию в крови надмолекулярных структур. Изменение биоэлектрических свойств крови можно рассматривать как неспецифический маркер степени патологических изменений сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, изучение у пациентов с ИБС значений различных лабораторно-инструментальных показателей в сочетании с оценкой биоэлектрических свойств крови может улучшить диагностику, а также помочь разработать схемы определения пациентов в однородные по прогнозу течения заболевания группы.

### **Цель**

Оценка значимости биоэлектрических свойств крови, клинико-лабораторных и функциональных показателей для диагностики ИБС с использованием нейросетевого моделирования.

### **Материалы и методы исследования**

Для построения математической модели оценки вероятности наличия ИБС и верификации функционального класса стабильной стенокардии напряжения была проведена выборка из 99 человек, которых разделили на 2 группы (обучающая и тестовая). Обучающая группа включала 75 пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения (СН) функционального класса (ФК) I-III, с различной выраженностью сердечной недостаточности (по классификации NYHA ФК I-II) [7]. Средний возраст пациентов этой группы составил  $53,1 \pm 5,4$  года. Тестовая группа для проверки результатов расчета (группа сравнения) состояла из 24 практически здоровых человек, соответ-

ствующих по половым и возрастным характеристикам обследуемым пациентам с ИБС, с нормальным уровнем артериального давления, отсутствием болезней системы кровообращения. Средний возраст пациентов данной группы составил  $48,45 \pm 6,50$  года.

Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями Республики Беларусь, Европейского общества кардиологов (ESC). Все пациенты имели положительный результат велоэргометрической пробы, у всех регистрировались признаки ишемии во время приступа стенокардии, имеющие объективные изменения сегмента ST на ЭКГ во время холтеровского мониторирования [5].

Все пациенты в зависимости от ФК ССН по классификации Канадского общества кардиологов были распределены на 3 подгруппы: ФК-I, ФК-II, ФК-III. В каждую из них включили по 25 (33,3 %) пациентов. Учитывая тяжесть основного заболевания, пациенты с ФК-IV ССН не были включены в исследование [7].

Всем обследуемым проводили забор крови для лабораторных исследований на следующее утро после госпитализации, натощак (в день госпитализации они имели легкий ужин). Забиралась она из вены локтевого сгиба, в положении больного лежа или сидя, в две пробирки. Анализировались показатели липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛПВП (липопротеиды высокой плотности), ХС-ЛПНП (липопротеиды низкой плотности), ТГ (триглицериды), индекс атерогенности) уровня маркеров острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, альбумины, лейкоциты) и оценкой биоэлектрических свойств крови.

Для оценки биоэлектрических свойств крови (криоконсервированные пробы) был использован метод электротно-термического анализа на базе измерительного комплекса (АБС-1), разработанного в ИММС им. В. А. Белого НАН Беларуси. В результате анализа проводилась запись спектров термостимулированных токов. Полученные спектры подвергали математической обработке путем цифровой фильтрации и интегрирования средствами OriginLab 7.0. В качестве критерия оценки биоэлектрических свойств крови использовался показатель величины остаточного заряда электрета (согласно ГОСТ 25209-82).

Пациентам всех групп было проведено 24-часовое холтеровское мониторирование с использованием кардиорегалятора «Oxford Medilog FD-5 и AR-12» с трехканальной записью ЭКГ (отведения V4, V5, V6), однократно, в первые 3 суток по стандартной методике с соблюдением алгоритмических стандартов и рекомендаций рабочей группы Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [Heart

rate variability, 1996]. Полученные данные интерпретировали в целом за сутки [8].

Всем пациентам проводили трансторакальную Эхо-КГ с использованием ультразвукового сканера (Vivid 7 Pro GE, США) и Допплеровского датчика 2,5/3,5 МГц по стандартному протоколу в В-режиме и М-режиме из парастернального и верхушечного доступов. Для получения структурной характеристики сердца оценивали следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический (КДД) и конечный систолический (КСД) диаметры полости ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки ЛЖ (ТМЖПд/с) в диастолу и систолу, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖд/с) в диастолу и систолу. Фракцию выброса (ФВ ЛЖ, %) рассчитывали по методу Симпсона. Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТС). Для расчета ИММЛЖ сначала определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux и N. Reichek, затем полученные значения ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела (S, м<sup>2</sup>). Проводился расчет индекса локальной сократимости (ИЛС) с использованием 16-сегментной модели ЛЖ, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии [12].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ «Statistica», 6.1 (StatSoft, США) для медико-биологических исследований [13]. Метод анализа нейронных сетей проводили с использованием соответствующего модуля Automated Neural Networks, входящего в состав пакета прикладного программного обеспечения «Statistica», 6.1 [14]. На основе данных выборки были обучены различные архитектуры искусственных нейронных сетей. По результатам обучения отобраны архитектуры с наилучшими показателями чувствительности и специфичности, а также с наибольшей долей корректно принятых решений. Под корректно принятым решением подразумевается соответствие отклика сети целевому сигналу, под некорректно принятым решением — несоответствие. В качестве архитектуры нейронных сетей по результатам отбора использовали многослойный персептрон (MLP). Оценка ошибки обучения для коррекции аргументов функций производилась расчетом кросс-энтропии (Cross Entropy). Анализ чувствительности и специфичности проводили с использованием метода сравнения ROC-кривых, отражающих качество классификации случаев с использованием различных архитектур нейросетей: проводился анализ различий площади под кривой AUC (Area Under Curve). На основе проведенных расчетов с использованием сре-

ды разработки Nokia QT Creator 1.3.1 разработано программное обеспечение для диагностики и верификации исходов [15].

Достоверность различий была принята при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

В основе моделирования для оценки вероятности наличия ИБС и верификации функционального класса стабильной стенокардии напряжения был выбран метод нейросетевого моделирования. Исходная редукция элементов проводилась с использованием стандартных статистических методов. Для выделения значимых признаков из совокупности данных результатов обследования пациентов был проведен анализ различий между клиническими группами. По показателям СРБ ( $Z = 5,02$ ;  $p < 0,001$ ), ТЗСЛЖс ( $Z = -5,50$ ;  $p < 0,001$ ), ТМЖПс ( $Z = -4,79$ ;  $p < 0,001$ ), ИЛС ( $Z = 3,47$ ;  $p < 0,001$ ), ФВ ЛЖ ( $Z = -7,62$ ;  $p < 0,001$ ), ам-

плитуды депрессии сегмента ST ( $Z = -3,11$ ;  $p = 0,002$ ) и величины остаточного заряда ( $Z = 4,97$ ;  $p < 0,001$ ) были выявлены статистически значимые различия. Выборочная совокупность случайным образом была разделена на обучающую (80 % случаев) и тестовую (20 %). На основе данных выборки были обучены 2000 различных архитектур искусственных нейронных сетей. По результатам обучения была выбрана архитектура нейронной сети с наилучшими показателями чувствительности и специфичности. Структура нейронной сети для оценки вероятности наличия ИБС представлена в таблице 1.

На основании выполненных расчетов была разработана модель для классификации случаев возникновения ИБС с использованием искусственных нейронных сетей. Архитектура искусственной нейронной сети для оценки вероятности наличия ИБС представлена на рисунке 1.

Имя сети	Доля корректно принятых решений в обучающей выборке	Доля корректно принятых решений в тестовой выборке	Алгоритм обучения	Функция оценки ошибки	Функция активации скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
MLP 7-4-2	96,756	95,473	BFGS 59	Entropy	Tanh	Softmax

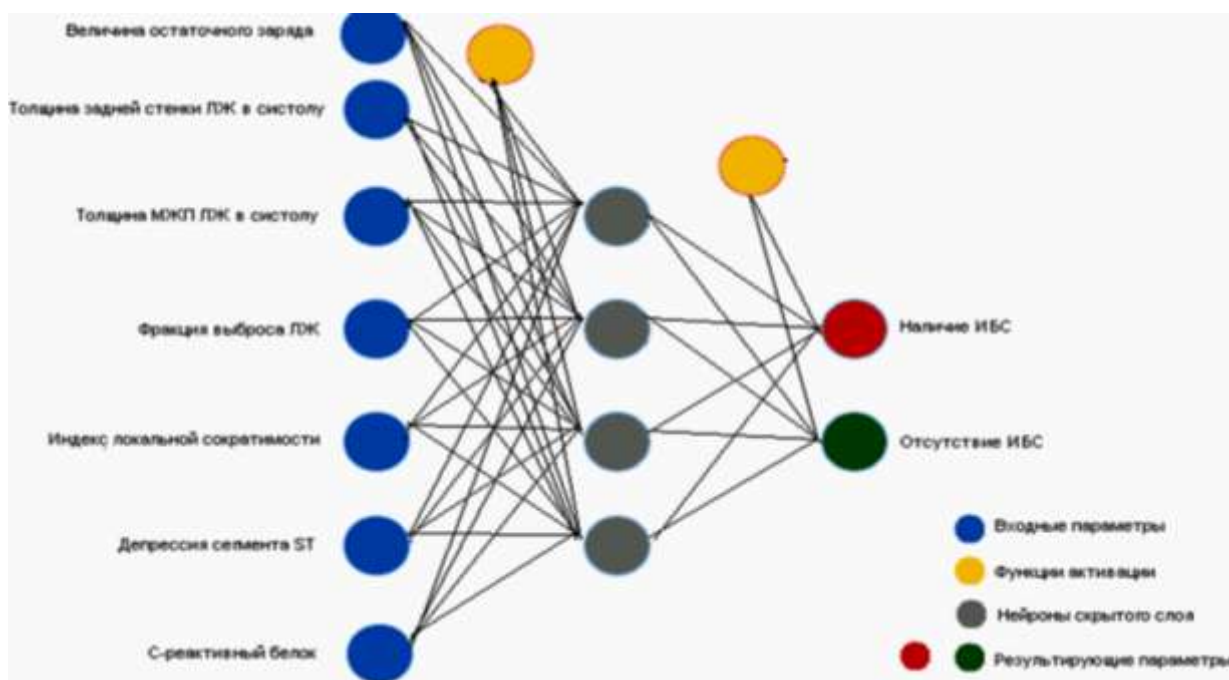


Рисунок 1 — Архитектура нейронной сети для оценки вероятности наличия ИБС

Возбуждение нейронов входного слоя осуществляется в результате получения информации о значениях входных параметров: СРБ, ТЗСЛЖс, ТМЖПс, ИЛС, ФВ ЛЖ, амплитуде депрессии сегмента ST и величине оста-

точного заряда крови. При передаче сигнала нейронам последующего слоя происходит его модификация с учетом значений синаптических весов и аргументов функций активации (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика функциональных взаимосвязей нейронной сети для классификации случаев возникновения ИБС



Компонент нейронной сети	Синаптические веса связанных нейронов скрытого слоя				Результирующие параметры	
	нейрон № 1	нейрон № 2	нейрон № 3	нейрон № 4	Наличие ИБС	Отсутствие ИБС
Величина остаточного заряда, 10–11 Кл	6,383	16,414	-1,927	1,946	—	—
ТЗСЛЖс, мм	-1,389	-2,995	0,435	0,726	—	—
ТМЖПс, мм	-0,704	0,065	4,441	-39,081	—	—
ФВ ЛЖ, %	0,234	-0,207	0,123	-0,552	—	—
ИЛС	-10,026	-7,849	-4,794	7,579	—	—
Амплитуда депрессии сегмента ST, мм	-1,262	0,751	18,751	-1,282	—	—
СРБ, мг/л	-1,460	0,263	2,056	-2,321	—	—
Нейрон функции активации скрытого слоя	6,149	6,471	6,302	-5,733	—	—
Нейрон функции активации результирующих параметров	—	—	—	—	-1,266	1,395
Отсутствие ИБС	2,097	-5,072	-2,091	5,071	—	—
Наличие ИБС	-10,165	-10,134	10,167	10,135	—	—

Произведена оценка чувствительности и специфичности разработанной нейросетевой модели. ROC-кривая показывает зависимость количества истинно положительных случаев ИБС от количества ложноотрицательных. Качество этой модели, согласно экспертной шка-

ле для значений AUC, может оцениваться как отличное ( $AUC = 0,974$ ). Это свидетельствует о том, что полученная модель обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться для оценки вероятности наличия или отсутствия ИБС (рисунок 2).

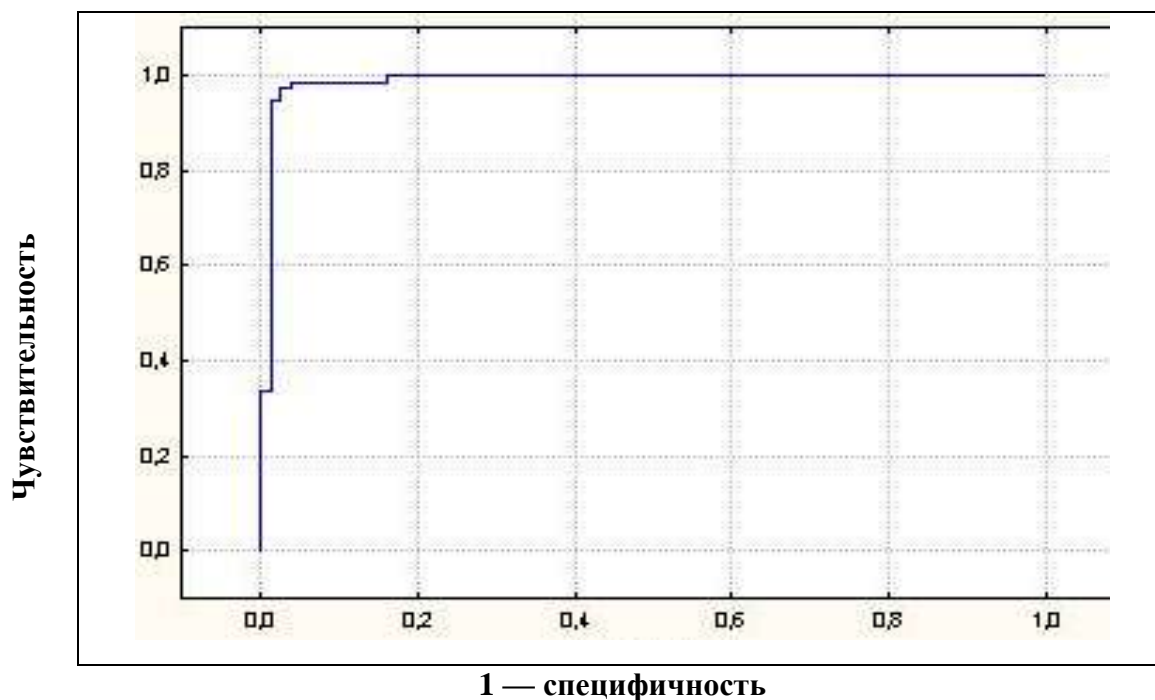


Рисунок 2 — Результаты ROC-анализа для модели классификации случаев возникновения ИБС с использованием искусственных нейронных сетей

Для выделения значимых признаков из совокупности данных результатов обследования пациентов был проведен анализ различий в группе (ИБС) пациентов с различными ФК ССН. По показателям ФВ ЛЖ ( $N = 28,36; p < 0,001$ ), амплитуде депрессии сегмента ST ( $N =$

$16,27; p < 0,001$ ) и величине остаточного заряда крови ( $N = 26,96; p < 0,001$ ) были выявлены статистически значимые различия. Выборочная совокупность случайным образом была разделена на обучающую (80 % случаев) и тестовую (20 %) выборки. На основе данных вы-

борки были обучены 2500 различных архитектур искусственных нейронных сетей. По результатам обучения была выбрана архитектура нейронной сети с наилучшими показателями корректно принятых решений по результатам

расчета значения оптимального байесовского классификатора. Структура нейронной сети для оценки вероятности наличия определенного функционального класса стабильной стенокардии напряжения представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Структура нейронной сети для оценки вероятности наличия определенного функционального класса стабильной стенокардии напряжения

Имя сети	Доля корректно принятых решений в обучающей выборке	Доля корректно принятых решений в тестовой выборке	Алгоритм обучения	Функция оценки ошибки	Функция активации скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
MLP 3-6-3	91,666	93,333	BFGS 80	Entropy	Logistic	Softmax

Архитектура искусственной нейронной сети для оценки вероятности наличия определенного

функционального класса стабильной стенокардии напряжения представлена на рисунке 3.

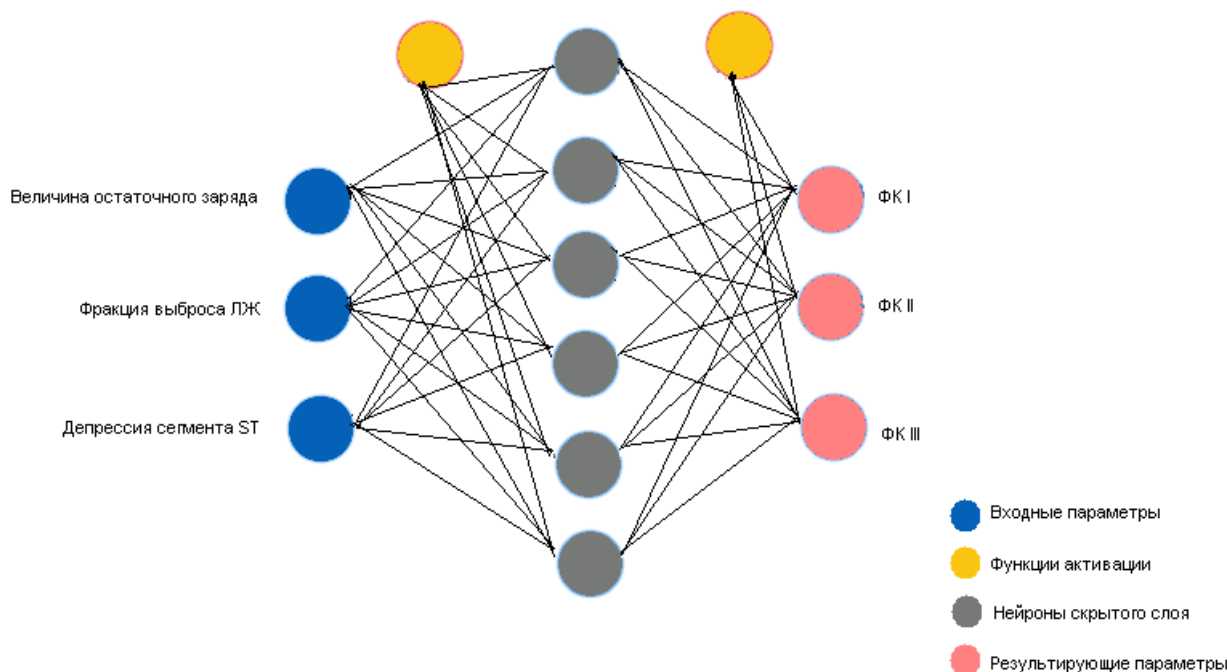


Рисунок 3 — Архитектура нейронной сети для оценки вероятности наличия определенного функционального класса стабильной стенокардии напряжения у пациентов группы (ИБС)

В качестве сигналов для нейронов входного слоя использовалась информация о значениях входных параметров: величине остаточного заряда, ФВ ЛЖ и амплитуде депрессии сегмента ST. Модификация сигнала при передаче нейронам последующего слоя производилась с учетом значений синаптических весов и аргументов функций активации. В ка-

честве сумматора использовались нейроны промежуточного слоя. Результирующий сигнал от нейронов входного и промежуточного слоев активирует один из нейронов выходного слоя, на основе чего нейросетью осуществляется принятие решения о функциональном классе стабильной стенокардии напряжения (таблица 4).

Таблица 4 — Аргументы функций нейронной сети для оценки вероятности наличия функционального класса стабильной стенокардии напряжения

Компонент	Синаптические веса связанных нейронов скрытого слоя	Результирующие
-----------	---	----------------

нейронной сети							параметры		
	нейрон № 1	нейрон № 2	нейрон № 3	нейрон № 4	нейрон № 5	нейрон № 6	ФК-I	ФК-II	ФК-III
Величина статочного заряда, 10–11 Кл	-36,473	2,963	17,087	21,890	24,441	-8,723	—	—	—
ФВ ЛЖ, %	-2,271	13,671	5,497	-3,955	1,922	6,169	—	—	—
Амплитуда депрессии сегмента ST, мм	21,067	-20,431	18,299	-0,791	4,647	3,372	—	—	—
Нейрон функции активации скрытого слоя	3,860	-5,515	6,020	-3,387	-16,222	-6,368	—	—	—
Нейрон функции активации результирующих параметров	—	—	—	—	—	—	-9,16	10,20	-1,07
ФК-I	2,326	12,815	-15,438	22,273	13,116	-35,117	—	—	—
ФК-II	-10,810	-14,081	-3,395	-3,1087	14,210	17,237	—	—	—
ФК-III	7,320	10,636	-3,310	-9,2167	-4,023	-1,448	—	—	—

Исходя из имеющейся информации, были рассчитаны значения показателей априорной вероятности ( $p_i$ ) наличия у пациента определенного ФК стабильной стенокардии напряже-

ния, условной вероятности ( $P(e|C_i)$ ) ошибки классификатора для определения возможного  $i$ -го ФК. Результаты расчетов представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Показатели качества определения возможного функционального класса стабильной стенокардии напряжения у пациентов группы (ИБС)

Стабильная стенокардия напряжения	$e_i$	$C_i$	$p_i$	$P(e C_i)$
ФК-I	3	21	0,35	0,14
ФК-II	2	19	0,32	0,11
ФК-III	0	20	0,33	0

Таким образом, условная вероятность правильного распознавания для ФК-I составила 86 %, для ФК-II — 89 %, для ФК-III — 100 %. Веро-

ятность ошибки классификатора ФК искусственной нейронной сетью для 1 группы составила 8 % (рисунок 4).



Рисунок 4 — Вероятность ошибки байесовского классификатора искусственной нейронной сети для функциональных классов стабильной стенокардии напряжения

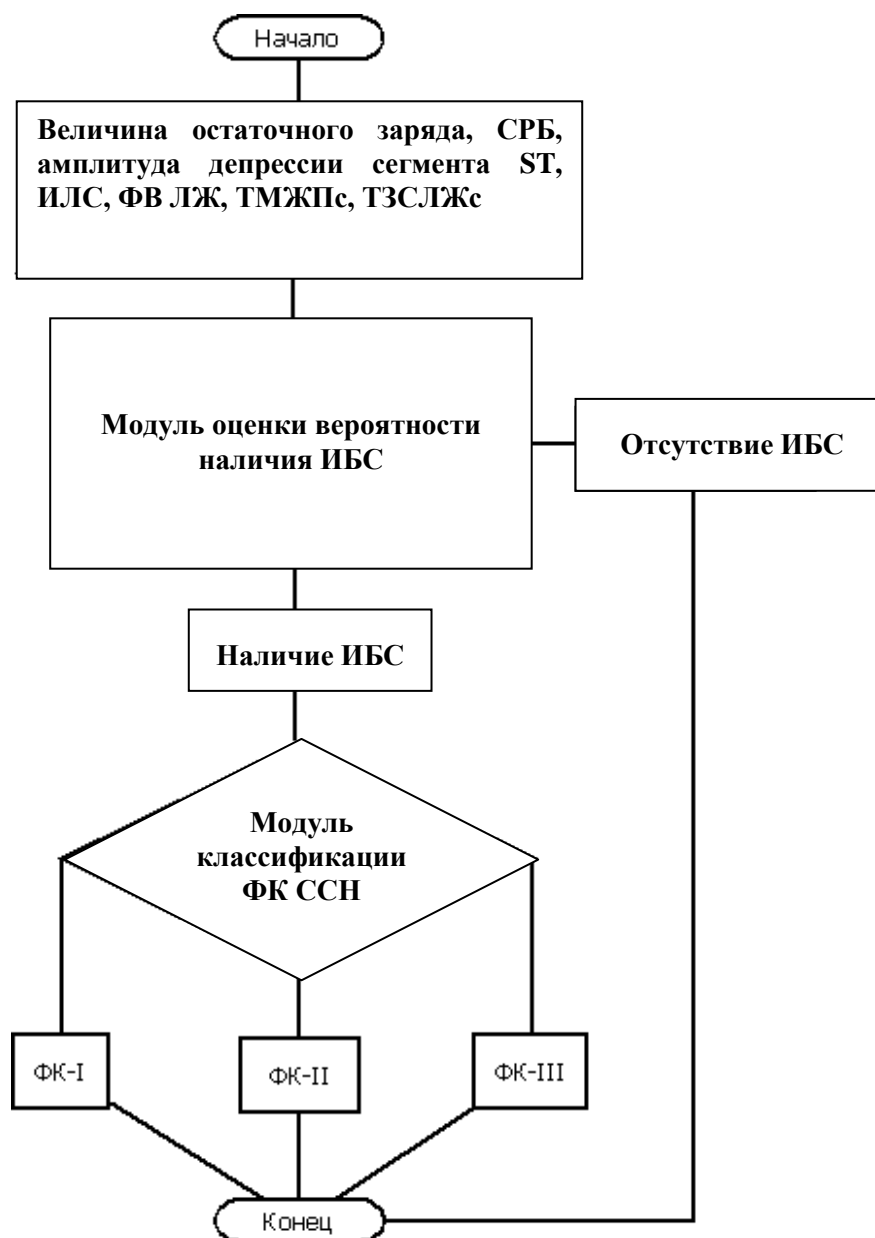
Таким образом, вероятность правильной классификации для оценки вероятности наличия определенного функционального класса ССН искусственной нейронной сетью для группы (ИБС) составила:

$$P = 1 - P_e \approx 0,92.$$

Данную нейронную сеть можно использовать в качестве аппроксиматора функции от нескольких переменных, значения которых получены с использованием инструментально-лабораторных методов исследования. Таким

образом, разработанные нейронные сети могут быть использованы как дополнение к традиционным методам диагностики для решения задач вероятности наличия у пациентов с ИБС и верификации определенного ФК стабильной стенокардии напряжения.

На основе информации об архитектуре, значениях синаптических весов и аргументов функции был разработан алгоритм работы программы для оценки вероятности наличия ИБС и классификации функциональных классов ССН (рисунок 5).



**Рисунок 5** — Алгоритм работы программы с использованием нейросетей для оценки вероятности наличия ИБС и классификации функциональных классов стабильной стенокардии напряжения

Информация о значениях входных параметров передается для обработки в модуль оценки вероятности наличия ИБС, который разработан на основе информации о структуре нейронной сети (MLP 7-4-2). Если модулем осуществляется принятие решения о наличии ИБС, то информация о входных параметрах передается для обработки в модуль классификации ФК стабильной стенокардии напряжения на основе нейронной сети (MLP 3-6-3). Результаты расчетов выводятся пользователю. Использование предлагаемого алгоритма позволит оценивать вероятность наличия у пациента ИБС и определять функциональный класс ССН на основании метода ЭТА и результатов лабораторных, инструментальных методов.

### **Заключение**

Установлено, что полученные с помощью метода нейросетевого моделирования математические модели позволяют с высокой точностью проводить оценку вероятности как наличия ИБС, так и верификации определенного функционального класса ССН. Существенным преимуществом моделей является их высокая чувствительность, специфичность и безошибочность при малом количестве ложноотрицательных и ложноположительных ответов, что может служить дополнительным аргументом в пользу адекватности избранных методов математико-статистического моделирования данным нашего исследования. Точность вероятности оценки растет по мере накопления данных об обследованных пациентах в процессе использования модели.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Кардиология: нац. рук. / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оранова. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. — 1232 с.  
2. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества / под ред. Н. А. Мазур. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 148 с.  
3. Руководство по кардиологии / Н. А. Манак [и др.]; под ред. Н. А. Манака. — Мн.: Беларусь, 2003. — 624 с.  
4. Оценка роли факторов риска развития ишемической болезни сердца в формировании смертности населения / Л. В. Голуб [и др.] // Достижения мед. науки Беларуси. — Мн., 2003. — Вып. 8. — С. 43–44.  
5. Белов, А. А. Основные методы функциональной диагностики в клинике внутренних болезней / А. А. Белов, Ю. А. Данилогорская, А. А. Лакшин. — М.: Рус. врач, 2003. — 105 с.  
6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». — М., 2004.  
7. ACC/ANA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33. — P. 2092–2098.  
8. ACC/ANA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) / M. H. Crawford [et al.] // J. Am. Coll. Cardiology. — 1999. — Vol. 34. — P. 912–948.

9. Лишневецкая, В. Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных ИБС старших возрастных групп / В. Ю. Лишневецкая // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 1. — С. 93–96.

10. Capeletti, R., Bridelli, M. G. // Proc. 10th Intern. Symposium on Electrets. Delfi-Athens. — 1999. — P. 213–216.

11. Пинчук, Л. С. Термостимулированная деполяризация крови человека / Л. С. Пинчук, А. Г. Кравцов, С. В. Зотов // Журнал технической физики. — 2001. — Т. 71, Вып. 5. — С. 12–16.

12. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. — 2-е изд. — М.: Практика, 2005. — 344 с.

13. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.

14. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks. — М.: Горячая линия-Телеком, 2000. — 182 с.

15. Дорогов, А. Ю. Анализ параметрической пластичности многослойных нейронных сетей / А. Ю. Дорогов // Радиоэлектроника Информатика Управление. — 2000. — № 1. — С. 66–71.

Поступила 13.12.2011

УДК: 616.151.514-037:57.042.2

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ**

**С. А. Ходулева, А. А. Хотеева**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Цель работы — комплексная оценка ингибиторных форм гемофилии с учетом возраста пациентов, степени тяжести заболевания и варианта гемофилии. Представлены результаты обследования 47 пациентов с гемофилией на наличие ингибиторов к плазменным факторам свертывания крови. Диагностически значимое повышение уровня ингибитора (> 0,6BU/ml) выявлено у 97,5 % пациентов с гемофилией А и у 100 % обследованных пациентов с гемофилией В. Ингибиторная форма легкой степени (титр ингибитора ниже 5 BU/ml) диагностирована у большинства пациентов с гемофилией А и В (64 и 86 % соответственно). Развитие ингибиторной формы гемофилии в целом не зависело от возраста пациентов, уровня дефицитного фактора, варианта гемофилии. Предложен план динамического наблюдения пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

Ключевые слова: гемофилия, ингибиторная форма, факторы риска.

**RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF INHIBITOR FORMS OF HEMOPHILIA**

**S. A. Hoduleva, A. A. Hoteyeva**

**Gomel State Medical University**

The aim of the work was a complex assessment of inhibitor forms of hemophilia with the account of patients' age, severity of the disease and variant of hemophilia. The article presents the results of the examination of 47 patients with hemophilia in the presence of the inhibitors to plasmic factors of blood coagulation. 97,5 % patients with hemophilia A and 100 % of the examined patients with hemophilia B revealed a diagnostically considerable increase of the inhibitor level (> 0,6BU/ml). The majority of the patients with hemophilia A and hemophilia B (64 and 86 % correspondingly) diagnosed a mild inhibitor form. The development of the inhibitor form of hemophilia in general did not depend on the patients' age, level of factor deficiency and variant of hemophilia. The plan of dynamic observation of the patients with the inhibitor form has been suggested.

Key words: hemophilia, inhibitor form, risk factors.

**Введение**

Гемофилия — наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез, в основе которого лежит дефицит плазменных факторов свертывания крови. Дефицит фактора VIII (FVIII или антигемофильный гло-

булина А) приводит к развитию гемофилии А, а дефицит FIX — гемофилии В. Ген, кодирующий уровень фактора VIII, находится на длинном плече X-хромосомы в локусе q28, кодирующий уровень фактора IX — также на длинном плече X-хромосомы, но в локусе q27.

Поэтому характер наследования гемофилии А и В рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 15–20 на 100 тыс. мужского населения. При этом соотношение гемофилии А к гемофилии В составляет 4:1. В Республике Беларусь уровень заболеваемости гемофилией А составляет 12–16, а гемофилией В — 1,2–1,6 случаев на 100 тыс. мужского населения [1, 2].

Одним из серьезных осложнений гемофилии является развитие ингибиторной формы, обусловленной появлением антител (ингибиторов) к соответствующему варианту гемофилии дефицитному фактору свертывания. Ингибиторная форма гемофилии представляет значительные трудности при оказании urgentной помощи пациентам, страдающим этим заболеванием, так как повторное введение антигемофильных препаратов вызывает у них быстрое нарастание (с 4–7 дня) титра антител, вследствие чего заместительная терапия, давая первоначально некоторый эффект, становится неэффективной, развивается ряд осложнений, трудно поддающихся коррекции [3, 4]. При этом появление антител к фактору VIII отмечается значительно чаще (у 15–20 % больных), чем к фактору IX (около 4 %). В большинстве случаев они обнаруживаются в возрасте 3–6 лет. В мире из 250 тыс. больных гемофилией ингибиторной ее формой страдают около 9 тыс. [5, 6, 7].

Хотя факторы риска, провоцирующие развитие ингибиторных форм гемофилии, пока не установлены, степень тяжести гемофилии, возраст пациента, вероятно, играют немаловажную роль в возникновении ингибиторных осложнений. Более подробное изучение данного осложнения гемофилии и его своевременная диагностика позволят подобрать адекватную дозу дефицитных факторов для заместительной терапии на различных этапах лечения, а также снизить частоту осложнений и улучшить прогноз заболевания.

#### **Цель работы**

Комплексная оценка ингибиторных форм гемофилии с учетом возраста пациентов, степени тяжести заболевания и варианта гемофилии.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости гемофилией А и В в Гомельской области на базе данных Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека.

Оценка уровня ингибитора к факторам свертывания проведена у 47 пациентов в возрасте от 2 до 60 лет (медиана возраста составила 28 лет). Ингибиторы к факторам свертывания определяли методом Bethesda unit method в модификации по Нимеджену с буферизацией нормальной плазмы. За допустимый уровень инги-

битора к плазменным факторам VIII и IX принято значение 0,6 BU/ml. Активность плазменных факторов свертывания определяли с помощью набора реагентов «РЕНАМ». За норму приняты значения содержания фактора VIII в плазме 60–250 %, фактора IX — 60–140 %.

Для получения сравнительных клинико-лабораторных характеристик пациенты с ингибиторами были разделены на группы в зависимости от варианта гемофилии: с гемофилией А (n = 40), с гемофилией В (n = 7); а также в зависимости от уровня ингибитора: до 5 BU/ml (n = 31) и выше 5 BU/ml (n = 15). Обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica», 6.0. Использовались методы описательной и непараметрической статистики — медиана (Me), корреляция по Спирмену (ρ), критерий достоверности различий Манна-Уитни (U).

#### **Результаты исследования и их обсуждения**

Проанализированы 82 случая гемофилии. Все пациенты мужского пола, возраст на момент проведения исследования составил от 1 до 73 лет (средний — 31,4 года). У 69 пациентов, была гемофилия А (19 детей в возрасте от 1 до 17 лет, 50 взрослых в возрасте от 22 до 73 лет), у 13 — гемофилия В (4 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет, 9 взрослых в возрасте от 23 до 48 лет). Таким образом, количество зарегистрированных случаев гемофилии А в Гомельской области значительно превышает количество случаев гемофилии В: 84 и 16 % соответственно (соотношение 5,2:1).

Гемофилия А диагностировалась в более раннем возрасте (средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 1,8 года), чем гемофилия В (средний возраст при инициальной диагностике составил 2,6 года), что обусловлено более мягким течением гемофилии В. Признаки гемофилической артропатии встречались у 59 % пациентов с гемофилией А и у 69 % с гемофилией В. Наиболее часто в патологический процесс были вовлечены коленные суставы (у 37 % больных гемофилией А и у 56 % — гемофилией В), голеностопные суставы (у 17 % пациентов с гемофилией А и у 22 % — с гемофилией В) и локтевые суставы (у 17 % пациентов с гемофилией А и у 11 % — с гемофилией В).

Гемофилия тяжелой степени (уровень фактора менее 1 %) диагностирована у 29 % обследуемых, средняя степень тяжести заболевания (уровень фактора 1–5 %) — у 42 %, легкая степень гемофилии (уровень фактора более 5 %) — у 29 %. Из 69 мужчин, больных гемофилией А, у большинства наблюдалась среднетяжелая степень заболевания (42 %), у 30 % — легкая, у 28 % — тяжелая. Из 13 пациентов с гемофилией В у 39 % диагностирована среднетяжелая степень, у 38 % тяжелая, у 23 % — легкая сте-

пень тяжести заболевания. Таким образом, чаще имело место снижение плазменных факторов свертывания, соответствующее средней степени тяжести гемофилии независимо от ее варианта.

Ингибиторная форма гемофилии диагностирована у 98 % обследованных (n = 47): у 100 % пациентов с гемофилией В и у 97,5 % с гемофилией А. Уровень ингибитора опреде-

лялся в пределах от 1,2 до 6,6 BU/ml (медиана составила 3,35 BU/ml). При этом содержание дефицитного плазменного фактора свертывания варьировало от 0 до 12 % при медиане 2,0 %. Медианы изучаемых показателей и достоверность их различий в зависимости от варианта гемофилии представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика ингибиторных форм заболевания в зависимости от варианта гемофилии

Показатель	Гемофилия А (n = 40)			Гемофилия В (n = 7)			Критерий Манна-Уитни U	Достоверность p
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %		
Возраст, лет	28	17	46	27	15	38	117	0,49
Уровень фактора, %	2	1	3	1	0,1	2,3	100,5	0,23
Уровень ингибитора, BU/ml	3,5	3,1	4,25	3	2,8	3,2	85,5	0,1

Как видно из представленных в таблице 1 данных, различий по возрасту пациентов, уровню фактора, уровню ингибитора при гемофилии А и гемофилии В не выявлено. Корреляционный анализ по Спирмену между уровнем ингибитора, уровнем фактора и возрастом пациентов значимой связи не обнаружил ( $\rho = -0,07$ ;  $\rho = 0,63$ ). Корреляционной связи между уровнем ингибитора и уровнем фактора также не выявлено ( $\rho = -0,22$ ;  $\rho = 0,12$ ).

По уровню ингибиторов принято выделять «низкорезагирующих» (уровень ингибитора менее 10 BU/ml) и «высокорезагирующих» пациентов (уровень ингибитора более 10 BU/ml) [7]. Поскольку в нашем исследовании максимальный уровень ингибитора составил 6,6 BU/ml, для получения сравнительных характеристик пациенты с ингибиторной формой были разделены по уровню ингибитора на две группы: 1 — с уровнем ингибитора до 5 BU/ml; 2 — с уровнем ингибитора более 5 BU/ml (таблица 2). В 1 группе — 31 пациент в возрасте от 6 до 49 лет (ме-

диана 30 лет). Уровень фактора от 0 до 12 % (медиана 2,3 %), уровень ингибитора от 1,2 до 4 BU/ml (медиана 3,2 BU/ml). Во 2 группе — 15 пациентов в возрасте от 2 до 60 лет (медиана 28 лет). Уровень фактора составил от 0 до 4,0 % (медиана 1,2 %). Уровень ингибитора от 4,0 до 5,6 BU/ml (медиана 4,6 BU/ml). У большинства обследованных (67 %) уровень ингибитора не превышал 5 BU/ml. Следует отметить, что сравнительный анализ показателей среднего содержания дефицитного фактора в группах выявил достоверно более низкий уровень плазменного фактора во 2 группе. Данный факт позволяет предполагать, что тяжелый дефицит плазменного фактора свертывания можно расценить как фактор риска развития более тяжелой ингибиторной формы. Средний возраст пациентов в обеих группах был одинаковым. Учитывая малую группу выборки, сравнительный анализ в группах наблюдения в зависимости от варианта гемофилии не проводился.

Таблица 2 — Характеристика ингибиторных форм гемофилии с уровнем ингибитора до 5 BU/ml и выше 5 BU/ml

Показатели	Группа 1 (пациенты с уровнем ингибитора до 5 BU/ml), n = 31 (67 %)			Группа 2 (пациенты с уровнем ингибитора более 5 BU/ml), n = 15 (33 %)			Критерий Манна-Уитни U	Достоверность p
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %		
Возраст, лет	30	17	42	28	24	48	196	0,39
Уровень фактора, %	2,30	1	4	1,2	0,2	2,14	163,5	0,04

### Выводы

Развитие ингибиторной формы гемофилии в целом не зависит от возраста пациента, уровня дефицитного фактора, варианта гемофилии, что косвенно подтверждает прежде всего влияние проводимой заместительной

терапии на образование ингибиторов плазменных факторов свертывания. С целью выбора тактики терапии необходимо динамическое наблюдение за пациентами с ингибиторной формой гемофилии. Сроки и объем лабораторных исследований должны регули-



роваться в зависимости от инициального уровня ингибитора.

Предложен следующий план обследования пациентов с ингибиторными формами гемофилии.

«Низкореагирующим» пациентам (уровень ингибитора менее 10 BU/ml) проводить определение ингибитора: при возникновении тяжелых кровотечений и кровоизлияний в суставы; повторное однократное определение уровня ингибитора через неделю после проведения заместительной терапии; перед выполнением инвазивных диагностических манипуляций и оперативными вмешательствами; один раз в 6 месяцев в амбулаторном режиме при отсутствии тяжелых клинических проявлений.

«Высокореагирующим» пациентам (уровень ингибитора более 10 BU/ml) проводить определение ингибитора: при возникновении кровотечений и кровоизлияний в суставы; повторное двукратное определение уровня ингибитора через одну и через три недели, так как высокий уровень ингибиторных антител у них может сохраняться длительное время после проведенной заместительной терапии; перед выполнением инвазивных диагностических манипуляций и оперативными вмешательствами; один раз в три месяца в амбулаторном ре-

жиме при отсутствии тяжелых клинических проявлений. Так как наличие высокого титра ингибиторных антител может сопровождать наличие аутоиммунных осложнений, пациентам данной группы можно рекомендовать проведение один раз в год иммунологического исследования с определением уровня IgG, циркулирующих иммунных комплексов, антинуклеарных антител, уровня комплемента, соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Данилов, И. П. Гемофилия: эпидемиология, клиника, терапия / И. П. Данилов, А. Л. Усс, Д. Г. Цвирко // Медицинская панорама. — 2002. — № 2. — С. 73–76.
2. Ингибиторы при гемофилии А. Часть 1. Механизмы ингибирования фактора VIII / Н. М. Ананьева [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2005. — Т. 50, № 2. — С. 56–53.
3. Charles, R. M. The epidemiology of factor VIII inhibitors / R. M. Charles // Haemophilia. — 2006. — Vol. 12. — P. 23–29.
4. Wight, J. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review / J. Wight, S. Paisley // Haemophilia. — 2003. — Vol. 9. — P. 418–435.
5. Андреев, Ю. И. Ингибиторная форма гемофилии / Ю.И. Андреев // Врач. — 2001. — № 10. — С. 8–12.
6. Franchini, N. Inhibitors in mild/moderate haemophilia A: An update / N. Franchini, G. L. Salvagno, G. Lippi // Thrombosis and Haemostasis. — 2006. — Vol. 96. — P. 113–118.
7. Dargaud, Y. New advances in the therapeutic and laboratory management of patients with haemophilia and inhibitors / Y. Dargaud, T. Lambert, M. Trossaert // Haemophilia. — 2008. — Vol. 14, Is. 4. — P. 20–27.

Поступила 24.01.2012

УДК 616.316-003.7-089.81

## ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ МИКРОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ СЛЮННОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В. Н. Ядченко

Гомельский государственный медицинский университет

Слюннокаменная болезнь (СКБ) является одной из наиболее часто встречающихся заболеваний слюнных желез. Основным методом лечения — хирургический. Оперативные вмешательства могут быть выполнены из наружного или эндорального доступа, в объеме полного или частичного удаления железы. Эффективность операции определяется отсутствием рецидива сиалолитиаза и выраженностью хирургической травмы. В статье приводятся характеристики традиционных и вновь разработанных способов хирургии подчелюстной слюнной железы.

Ключевые слова: сиалолитиаз, поднижнечелюстная слюнная железа, хирургическое лечение.

## ORGAN-PRESERVING MICROSURGERY IN THE TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM SIALOLITHIASIS

V. N. Yadchenko

Gomel State Medical University

Sialolithiasis is one of the most frequent causes of salivary gland disorders. The main method of the management is surgical. The surgical operations can be performed externally and endorally at the extent of a complete or partial removal of the gland. The efficiency of the operation is defined by the absence of recurrent sialolithiasis and evidence of a surgical trauma. The article presents the characteristics of the traditional and newly developed methods of the surgical management of submandibular sialolithiasis.

Key words: sialolithiasis, submandibular gland, surgical management.

#### Введение

Слюннокаменная болезнь (СКБ) (сиалоли-

тиаз, калькулезный сиалоаденит) — полиэтиологический патологический процесс, характе-

ризующийся поражением больших слюнных желез (СЖ) с образованием конкрементов в самих железах или их протоковой системе. На долю СКБ приходится 41–78 % от всех заболеваний СЖ. В более чем 90 % случаев слюнные камни образуются в поднижнечелюстной СЖ [1, 2, 4].

Этиология и патогенез СКБ окончательно не выяснены [3]. Известны теории о причинах и механизме образования слюнного камня. Несмотря на широкое освещение этого вопроса в отечественной и зарубежной научной литературе, нет единого взгляда на тот факт, почему у одних пациентов с СКБ факторы, рассматриваемые в качестве этиологических, приводят к развитию заболевания, а у других — нет. В начале XX века считали, что в основе образования конкрементов лежит внедрение инородного тела в проток слюнных желез, вокруг которого оседают известковые соли слюны. Вместе с тем клиницисты при обнаружении инородных тел в протоках желез чаще наблюдали развитие сиалоаденита, а не СКБ. Роль в образовании конкремента играет гипо- и авитаминоз витамина А, приводящий к выраженному слущиванию эпителия выводных протоков и изменению pH слюны. Существует мнение, что хронический сиалоаденит является причиной образования геля, который в последующем, кристаллизуясь, превращается в собственно камень [3].

Основной причиной более частого образования конкрементов в поднижнечелюстных СЖ являются сложные анатомо-топографические особенности этих органов по сравнению с другими СЖ (большая протяженность выводного протока СЖ с изгибами, подверженность протока травматизации, выведение слюны из железы против градиента силы тяжести) [1, 3].

Лечение пациентов, страдающих СКБ, комплексное. Основной метод Ч хирургический: удаление конкремента. Консервативная терапия, включающая использование антибактериальных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, десенсибилизирующую терапию и слюногонную диету, применяется в качестве предоперационной подготовки и после операционного лечения; массаж СЖ носит вспомогательный характер.

Разработка способов вариантов хирургического лечения СКБ — одна из актуальных проблем современной челюстно-лицевой хирургии, поскольку происходит рост числа пациентов, страдающих патологией СЖ, и сохраняется высокий процент неудовлетворительных морфофункциональных результатов операций. При выборе способа хирургического вмешательства большое значение имеют характеристики конкремента: его локализация (отношение к паренхиме и протокам СЖ), размеры, расположение относительно крупных сосудов и нервов.

Несмотря на то, что отдаленные результаты хирургического лечения СКБ преимущественно удовлетворительные, подходы авторов к выбору метода хирургического вмешательства разнятся. В ряде случаев считают необходимым расширять показания к экстирпации поднижнечелюстной железы [6]. Другое мнение — по возможности удалять только камень, сохраняя слабо функционирующую СЖ [5]. G. Seifert рекомендовал удаление СЖ в случаях расположения камня в ткани железы и частых обострений сиалоаденита, а также у пациентов со значительными склеротическими изменениями в железе и при повторном образовании камня.

С. Угулава и А. Клементов отмечали, что при длительном течении СКБ развиваются выраженный склероз и атрофия СЖ, что является показанием к ее удалению. Аналогичные изменения наблюдаются и при нахождении камня в главном протоке, что также служит показанием к удалению железы. Метод удаления камня из железы наружным доступом А. Клементов считал неоптимальным, так как найти конкремент небольших размеров в поднижнечелюстной СЖ технически сложно, а удаление камня не гарантирует от рецидива его образования и формирования слюнного свища. Склеротические изменения в железе после такого оперативного вмешательства усугубляются рубцовым процессом [7].

Н. Лесовая считала показанием к удалению СЖ локализацию камня не только во внутрижелезистой, но и в заднем отделе внежелезистой его части. А. Солнцев и соавторы полагали целесообразным удаление железы в случаях декомпенсированного хронического сиалоаденита, наличия камня в железе, залегания его в поднижнечелюстном протоке в сочетании с хроническим сиалоаденитом. Они установили, что рецидив камнеобразования не является показанием к экстирпации железы, так как в ее ткани может не быть патологических изменений, а причина рецидива состоит в неполном удалении предыдущего слюнного камня [8].

Современная тактика оперативных вмешательств состоит в том, что при локализации конкремента в средней и дистальной трети Вартонова протока его удаляют внутривартоновым способом, после чего наступает полное выздоровление, а при локализации конкремента в проксимальной части Вартонова протока или при внутрижелезистом расположении оптимальным методом лечения является экстирпация пораженной СЖ. При определении показаний к операции следует учитывать степень сохранности структуры и функции СЖ. Внедрение в практику челюстно-лицевой микрохирургической аппаратуры создает предпосылки для выполнения органосохраняющих операций на СЖ. Однако использование такой аппарату-

ры внутри протоков ограничено в связи с относительно большими размерами инструментов и анатомо-топографическими особенностями расположения поднижнечелюстных СЖ. Микродоступ к конкременту осуществляют чрескожно чреспаренхиматозно, что может привести к нарушению целостности тканей железы и структурно-функциональным нарушениям. Также существует риск интраоперационного повреждения краевой ветви лицевого нерва, язычного нерва, язычной и лицевой артерий. В послеоперационном периоде одним из серьезных осложнений такого вмешательства является образование наружного свища СЖ. Наряду с этим при внутрипротоковом доступе А. Ластовка рекомендует дополнительно формировать сиалодохостому [9].

Таким образом, определены проблемы оперативного лечения СКБ:

1) риск повреждения краевой ветви лицевого нерва, язычного нерва, язычной и лицевой артерий;

2) стойкие последствия экстирпации СЖ: изменения рельефа поднижнечелюстной области, лимфостаз в тканях вышерасположенных отделов лица, вторичные изменения других органов и систем и др.;

3) формирование рубцов, кист, свищей;

4) удаление конкремента не устраняет причину СКБ.

#### **Цель**

Анализ собственных результатов оперативного лечения пациентов, страдающих СКБ; оценка возможностей хирургических методов лечения СКБ.

#### **Материал и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Гомельской областной клинической больницы в период с 2006 по 2011 гг. с диагнозом «Слюннокаменная болезнь». Группу наблюдения составили 183 человека. Среди них 96 мужчин и 87 женщин в возрасте от 25 до 56 лет (средний возраст  $32 \pm 2,5$  г). Проведено клиническое обследование, рентгенография дна полости рта, рентгенография нижней челюсти в боковой проекции, ультразвуковое исследование СЖ, при показаниях — компьютерная и магнитно-резонансная томография СЖ.

#### **Результаты и обсуждения**

Из анамнеза установлено, что у большинства пациентов (83 %) в начале заболевания (за 5–6 месяцев до появления чётких клинических симптомов) возникало ощущение тяжести и уплотнения мягких тканей в области железы, а также болезненность с нарастающей интенсивностью во время приема пищи. Только в 17 % слу-

чаев пациенты поступали в клинику с симптомами впервые развившегося острого заболевания.

Наиболее часто конкремент обнаруживали в поднижнечелюстной СЖ и Вартоновом протоке (98,8 % случаев). В 0,6 % случаев конкремент был локализован в подъязычной и околоушной железах.

89 пациентам выполнено хирургическое вмешательство внутриротовым методом. В 14 случаях произведена экстирпация пораженной СЖ из наружного чрескожного доступа. В послеоперационном периоде пациенты, оперированные чрескожным способом, предъявляли жалобы на пониженное слюноотделение и сухость в ротовой полости.

При анализе результатов оперативного лечения внутриротовым способом, в отдаленном послеоперационном периоде (через 1, 6, 12 месяцев) обострение хронического сиалоаденита отмечено в 26 случаях (14,2 %), что потребовало повторного стационарного лечения. У 2 пациентов (2,3 %) отмечены явления невралгии язычного нерва, у 2 (2,3 %) — рецидив камнеобразования.

#### **Клинический пример**

Пациентка Л., 29-ти лет, поступила в клинику с жалобами на опухолевидное образование и боль в левой поднижнечелюстной области, усиливающуюся во время приема пищи, периодическую сухость во рту. Из анамнеза известно, что в 2010 г. пациентке производилось удаление конкремента из Вартонова протока левой поднижнечелюстной СЖ. При бimanуальной пальпации поднижнечелюстной области слева выявлено болезненное образование округлой формы, эластической консистенции, около 37 мм в диаметре. При рентгенографии дна полости рта в средней и дистальной трети главного выводного протока конкрементоподобных образований не выявлено. На боковой рентгенограмме левой поднижнечелюстной области в проксимальной трети главного выводного протока обнаружена рентгеннегативная продолговатая тень  $8,0 \times 3,5$  мм. При эхоскопии выявлено увеличение диаметра левой поднижнечелюстной СЖ до 35 мм. Структура железы частично сохранена. В проксимальном отделе главного выводного протока, интимно прилегая к верхнему полюсу железы, расположено образование, подобное конкременту, размером  $8,0 \times 3,5$  мм.

Установлен диагноз: «Сиалолитиаз, хронический рецидивирующий сиалоаденит левой поднижнечелюстной слюнной железы с локализацией конкремента в проксимальном отделе главного выводного протока ниже диафрагмы дна полости рта. Стадия обострения».

На 3 сутки произведено удаление конкремента из паренхиматозной части проксимальной трети главного выводного протока левой

поднижнечелюстной СЖ с формированием сиа-лодохостомы в проекции средней трети главного выводного протока. Операция и послеоперационный период протекали без осложнений.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность рецидива конкремента в различных отделах СЖ после ранее проведенного оперативного лечения.

Метод позволил уменьшить травматизацию тканей СЖ и сократить время оперативного вмешательства до 50 минут при доступе к конкрементам, лежащим в среднем или дистальном отделе выводного протока СЖ. Автором разработан и использован для удаления зажим-фиксатор выводных протоков слюнных желез [10].

#### **Выводы**

1. Чаще прочих использованы внутриротовой доступ для удаления конкремента, локализованного в средней или дистальной трети главного выводного протока поднижнечелюстной слюнной железы, и экстирпация железы при локализации конкремента в проксимальной трети или внутри железы.

2. Внутриротовой доступ сопровождается развитием осложнений в 19,2 % случаев, а экстирпация слюнной железы не отвечает принципам органосохраняющей хирургии.

3. Разработка органосохраняющих малоинвазивных методов лечения слюннокаменной бо-

лезни с использованием внутриротового доступа, позволяющих уменьшить частоту интраоперационных осложнений, рецидивов и улучшить качество жизни пациентов, отвечает требованиям стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. К вопросу об этиологии слюннокаменной болезни / В. В. Афанасьев [и др.] // Стоматология. — 1994. — Т. 78, № 5. — С. 39–41.
2. Бернадский, Ю. И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / Ю. И. Бернадский. — Витебск: Белмедкнига, 1998. — С. 210–216.
3. К вопросу об этиологии слюннокаменной болезни / В. В. Афанасьев [и др.] // Стоматология. — 1994. — Т. 73, № 4. — С. 28–30.
4. Austin, T. Sialolithiasis of submandibular gland / T. Austin, J. Davis, T. Chan // J. Emerg. Med. — 2004. — Vol. 26. — P. 221–223.
5. Ластовка, А. С. Органосохраняющая микрохирургия больших слюнных желез: монография / А. С. Ластовка. — Мн.: БГМУ, 2007. — С. 5–11, 30–35.
6. Diseases of the salivary glands: Pathology, diagnosis, treatment, facial nerve surgery / G. Seifert [et al.]. — New York; Stuttgart: Thieme, 1986. — P. 393.
7. Клементов, А. В. Болезни слюнных желез / А. В. Клементов. — Л.: Медицина, 1975. — С. 112.
8. Солнцев, А. М. Заболевания слюнных желез / А. М. Солнцев, В. С. Колесов. — Киев: Здоровья, 1991. — С. 109–110.
9. Ластовка, А. С. Органосохраняющая микрохирургия больших слюнных желез: монография / А. С. Ластовка. — Мн.: БГМУ, 2007. — С. 42–45.
10. Зажим — фиксатор выводных протоков слюнных желез: пат. №7104 Респ. Беларусь, МПК (2009) А 61В17/00/ В. Н. Ядченко [и др.]; заявитель РНПЦ «РМ и ЭЧ». — № и 20100734; заявл. 23.08.2010; опубл. 28.02.2011 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2010. — № 1. — С. 166.

*Поступила 28.11.2011*

**УДК 616.379-008.64+616-003.96**

### **ГОМЕОСТАЗ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

**С. М. Яковец, Е. С. Махлина, М. Г. Русаленко**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

**Цель:** исследовать влияние уровня половых гормонов на компенсацию сахарного диабета 1 типа у женщин, имеющих регулярный и нарушенный менструальный цикл.

**Материалы и методы.** Обследовано 155 женщин с сахарным диабетом 1 типа. Основную группу составили 117 женщин с регулярным менструальным циклом (РМЦ) и 38 женщин с нарушением менструального цикла (НМЦ). В 1 группе в зависимости от фазы менструального цикла на момент исследования выделены 2 подгруппы: 1 — с фолликулиновой фазой регулярного менструального цикла ( $n = 40$ ), 2 — с лютеиновой фазой ( $n = 77$ ). Комплексное обследование состояло из анкетирования, клинико-анамнестического, функционально-диагностического и лабораторно-биохимического исследования. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica», 6.0 for Windows.

**Результаты.** При НМЦ отмечался более низкий индекс массы тела (ИМТ) и повышенная потребность в инсулине за счет инсулина короткого действия ( $p < 0,05$ ). Уровень гликированного гемоглобина, средний и максимальный уровень глюкозы в интерстициальной жидкости при нарушенном менструальном цикле достоверно выше, чем при регулярном менструальном цикле ( $p < 0,05$ ). При нарушении менструального цикла уровень эстрадиола, прогестерона и фолликулостимулирующего гормона достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у женщин с регулярным менструальным циклом. Гипергликемия при нарушенном менструальном цикле вызывает снижение уровня дегидроэпиандростерона сульфата.

**Заключение.** Низкая степень компенсации сахарного диабета 1 типа оказывает негативное влияние на регулярность менструального цикла у женщин. При нарушении менструального цикла уровень эстрадиола, прогестерона и фолликулостимулирующего гормона достоверно ниже, чем у женщин с регулярным менструальным циклом. Гипергликемия при нарушении менструального цикла вызывает снижение уровня дегидроэпиандростерона сульфата.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, менструальный цикл, половые гормоны.

## HOMEOSTASIS OF SEX HORMONES IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS I

S. M. Yakovets, E. S. Makhlina, M. G. Rusalenko

Gomel State Medical University  
Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Objectives:** to study the effect of the level of sex hormones on the compensation of diabetes mellitus I in women with regular or irregular menstrual cycle.

**Materials and Methods.** 155 women with diabetes mellitus I were examined. The main group included 117 women with regular menstrual cycle (RMC) and 38 women with menstrual irregularities (IMC). The first group was divided into two subgroups depending on the phase of the menstrual cycle at the time of the study. The first subgroup was at the folliculin phase of RMC ( $n = 40$ ), the second subgroup was at the lutein phase of RMC ( $n = 77$ ). The comprehensive survey consisted of questionnaires, clinical anamnestic, functional diagnostic study and laboratory biochemical studies. The statistical analysis of the material was performed with the application of Statistica program 6.0 for Windows.

**Results.** The women with IMC detected a lower body mass index and increased insulin requirements at the expense of short-acting insulin ( $p < 0,05$ ). The level of HbA1C, the average level of glucose in the interstitial fluid and the maximum level of glucose in the interstitial fluid in IMC were reliably higher than those in RMC ( $P < 0,05$ ). The estradiol, progesterone and FSH levels in the women with IMC were significantly lower ( $p < 0,05$ ) than those in the women with RMC. Hyperglycemia in IMC causes a reduction of DHEA-S level.

**Conclusion.** The low compensation level of diabetes mellitus I exerts a negative effect on the regularity of the menstrual cycle in women. The estradiol, progesterone and FSH levels in the women with IMC were significantly lower than in the women with RMC. Hyperglycemia in IMC causes a reduction of DHEA-S level.

**Key words:** diabetes mellitus, menstrual cycle, sex hormones.

### Введение

При сахарном диабете 1 типа (СД 1) происходит нарушение физиологических механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование половой системы, что может негативно сказываться на женской репродуктивной способности. Среди основных нарушений менструального цикла (НМЦ) олиго- и аменорея встречаются в 3 раза чаще у больных женщин, чем у здоровых [1]. При подобных нарушениях у 77 % пациентов выявляются поликистозные изменения в яичниках, причем индекс массы тела у них оказывается выше, чем у больных с регулярными менструациями [1]. Частота первичной аменореи при СД 1 наблюдается у больных девушек в 4 раза чаще, чем у здоровых [2]. Вторичная аменорея при СД 1 встречается у 28 % больных, а нарушение менструального цикла по типу опсоменореи — у 20 % [2]. Тенденция к более частым нарушениям овариально-менструальной функции имеется у девушек с поздним наступлением менархе. При микро- и макрососудистых осложнениях диабета у девушек гораздо чаще встречаются эпизоды вторичной аменореи и первая менструация наступает у них в более поздние сроки. Подобные нарушения МЦ могут служить своего рода маркером компенсации и тяжести течения основного заболевания [3]. При хроническом стрессе, возникающем на фоне длительной декомпенсации СД 1, наблюдается стойкое повышение тонической секреции лютеонизирующего гормона (ЛГ), что может способствовать развитию поликистозных измене-

ний в яичниках [4]. При СД 1 «поломки» возможны практически на всех уровнях регуляции репродуктивной системы, поэтому в настоящее время не представляется возможным выделить в качестве ведущей какую-либо из форм хронической ановуляции (гипоталамическая, гипофизарная, яичниковая). Нельзя исключать и тот факт, что в основе нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы лежит влияние самого инсулина, а не углеводного обмена. Снижение же уровня эстрадиола и стимулированного пика ЛГ связано с гипoinsулинемией, а не с гипергликемией [5].

Проблему негативного влияния СД 1 на репродуктивную систему женщины нельзя считать решенной. Всего 11 женщин с СД 1 не имеют гинекологической патологии и указывают на своевременное начало менархе [2].

### Цель

Изучить влияние уровня половых гормонов на компенсацию сахарного диабета 1 типа у женщин, имеющих регулярный и нарушенный менструальный цикл.

### Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели на базе эндокринологического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» было обследовано 155 женщин репродуктивного возраста с СД 1. Из них были сформированы 2 группы с учетом регулярности МЦ: 1 — с РМЦ ( $n = 117$ , 75 %), 2 — с НМЦ ( $n = 38$ , 25 %). В 1 группе в зависимости от фазы менструального цикла на момент исследования выделены 2 подгруп-

пы: 1 — с ФФ РМЦ (n = 40), 2 — с ЛФ РМЦ (n = 77). Комплексное обследование пациентов состояло из анкетирования, клинико-anamnestического, функционально-диагностического и лабораторно-биохимического исследования. Лабораторно-биохимическое исследование включало определение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). Забор крови для гормональных исследований осуществляли с учетом фаз МЦ (на 5–7 день МЦ — фолликулиновая фаза (ФФ) и на 20–22 день — лютеиновая фаза (ЛФ) или на фоне НМЦ. Исследование гормонального статуса включало лабораторное обследование с определением в сыворотке крови уровней ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона («ИБОХ», Беларусь, на анализаторе «Stratec SR 300», Австрия) и 17-гидроксипрогестерона (17-ГП), дегидроэпандростерон сульфат (ДГА-С) (Immunotech, Beckman Coulter Company, Чехия) радиоиммунным методом (гамма-счетчик «VIZARD1470», Чехия). Функционально-диагностический метод исследования включал систему длительного мониторинга уровня глюкозы в интерстициальной жидкости (ИСЖ) (система CGMS System Gold™ ММТ-7102W, компания Medtronic MiniMed, США). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica», 6.0 for Windows на предварительно подготовленных массивах данных, сведенных в таблицы. Использованы параметрические и непараметрические статистические

критерии. Данные представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана, 25–25-й перцентиль и 75–75-й перцентиль. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий. При описании выявленных факторов риска развития заболевания приведены рассчитанные отношения шансов и в скобках их 95 % доверительные интервалы. Статистически значимые предикторы имели доверительный интервал, не включающий единицу.

**Результаты и обсуждение**

Возраст начала менархе до 15 лет отмечен у 125 (81 %) женщин, после 15 лет — у 30 (19 %). Возраст дебюта СД 1 при НМЦ пришелся на пубертатный возраст (14,34 [11,98; 18,58] года), при РМЦ — постпубертатный возраст (17,45 [12,07; 24,33] года) (p < 0,05).

Во 2 группе основную часть структуры нарушений менструального цикла составила опсоменорея — 48 % случаев, тогда как аменорея — 24 % (χ<sup>2</sup> = 4,56; p < 0,05), включая первичную (4 %) и вторичную аменорею — 20 % (χ<sup>2</sup> = 1,78; p > 0,05). На долю олигоменореи пришлось 28 % (χ<sup>2</sup> = 2,94; p > 0,05) случаев.

При анализе данных клинико-лабораторных характеристик обследованных женщин с учетом регулярности МЦ (таблица 1) было выявлено, что группы достоверно отличались по массе, индексу массы тела (ИМТ) и уровню HbA<sub>1c</sub> (p < 0,05).

Таблица 1 — Характеристика обследованных женщин с учетом регулярности МЦ, Me [25; 75]

Показатель	Группа		p
	с РМЦ (n = 117)	с НМЦ (n = 38)	
Возраст, лет	28,23 [22,76; 34,93]	28,07 [21,84; 30,73]	0,200
Длительность СД 1, лет	8,81 [3,96; 14,24]	9,38 [5,81; 15,05]	0,718
HbA <sub>1c</sub> , %	8,80 [7,60; 10,40]	9,95 [8,10; 11,80]	0,019
Масса, кг	63,00 [57,00; 70,00]	58,00 [52,00; 64,00]	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,43 [31,56; 26,02]	21,25 [19,00; 23,82]	0,003

При парном сравнении групп с учетом фазы МЦ при его регулярности были получены значимые отличия по суточной потребности в инсулине за счет инсулина короткого действия: ФФ РМЦ — 0,42 [0,31; 0,48] МЕ/кг, ЛФ РМЦ — 0,40 [0,29; 0,53] МЕ/кг, НМЦ — 0,50 [0,36; 0,64] МЕ/кг (p < 0,05).

При проведении сравнительного анализа данных гликемии с учетом регулярности МЦ достоверные отличия отмечены по среднему уровню глюкозы в ИСЖ: ФФ РМЦ — 10,2 [8,85; 12,4] ммоль/л, ЛФ РМЦ — 9,70 [7,85; 11,4] ммоль/л, НМЦ — 11,20 [9,40; 12,50] ммоль/л и максимальному уровню глюкозы в ИСЖ: ФФ

РМЦ — 19,8 [17,35; 22,2] ммоль/л, ЛФ РМЦ — 19,65 [16,40; 22,2] ммоль/л, НМЦ — 21,65 [19; 23,82] ммоль/л (p < 0,05).

При анализе полученных данных обнаружено, что подгруппы с ФФ РМЦ и ЛФ РМЦ закономерно отличались по уровню эстрадиола, прогестерона, гонадотропинов и 17-ГП согласно циклическому ритму выработки гонадотропинов при РМЦ. У женщин с НМЦ уровень эстрадиола, прогестерона и ФСГ достоверно ниже (p < 0,05), чем у женщин с РМЦ (таблица 2).

При НМЦ степень декомпенсации СД 1 выше, чем при РМЦ. Так, уровень HbA<sub>1c</sub> при РМЦ составил 8,8 % [7,6; 10,4], а при НМЦ —

9,95 % [8,1; 11,8] ( $p < 0,05$ ). По данным литературных источников [4, 5], ИМТ у пациенток с СД 1 и НМЦ выше, чем у больных с регулярными менструациями, а по результатам нашего исследования ИМТ у женщин с НМЦ достоверно

ниже, чем у женщин с РМЦ ( $p < 0,05$ ). Наши исследования показали, что у женщин с НМЦ уровень эстрадиола, прогестерона и ФСГ достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у женщин с РМЦ, что согласуется с литературными данными.

Таблица 2 — Уровни гормонов, Ме [25; 75]

Гормон	Группа женщин		
	с ФФ РМЦ (n = 40)	с ЛФ РМЦ (n = 77)	с НМЦ (n = 38)
Эстрадиол, нмоль/л	0,22 [0,15; 0,35]*	0,34 [0,24; 0,48]^	0,28 [0,18; 0,41]
Прогестерон, нмоль/л	1,70 [0,82; 3,10]*	6,90 [3,40; 21,10]^	4,70 [1,70; 8,90]#
ФСГ, мМЕ/мл	5,35 [3,85; 7,55]*	3,00 [1,80; 4,50]	4,10 [1,70; 6,40]#
ЛГ, мМЕ/мл	3,69 [2,23; 5,02]*	5,91 [3,65; 11,05]	5,30 [3,10; 8,20]
Тестостерон, нмоль/л	0,84 [0,60; 1,20]	0,96 [0,67; 1,50]	1,00 [0,50; 1,50]
Пролактин, нг/мл	14,75 [11,40; 22,90]	13,75 [10,60; 18,65]	13,20 [8,17; 19,10]
17-ГП, нг/мл	0,85 [0,45; 1,10]*	1,10 [0,72; 1,70]	0,88 [0,64; 1,30]

Примечание. Достоверность различий показателей: \* $p < 0,05$  — при сравнении женщин с ФФ МЦ и ЛФ МЦ; # $p < 0,05$  — при сравнении женщин с ФФ МЦ и НМЦ; ^ $p < 0,05$  — при сравнении женщин с ЛФ МЦ и НМЦ.

### Заключение

1. Низкая степень декомпенсации сахарного диабета 1 типа оказывает негативное влияние на регулярность менструального цикла у женщин.

2. У женщин, страдающих сахарным диабетом 1 типа и нарушением менструального цикла, уровень прогестерона и ФСГ достоверно ниже, чем у женщин в фолликулиновой фазе регулярного менструального цикла, а уровень эстрадиола достоверно ниже, чем у женщин в лютеиновой фазе регулярного менструального цикла.

3. У женщин с нарушением менструального цикла степень декомпенсации сахарного диабета 1 типа достоверно выше, чем у женщин с регулярным менструальным циклом.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Особенности менструальной функции больных сахарным диабетом типа 1 / Н. М. Подзолкова [и др.] // Consilium medicum. — 2005. — № 3. — С. 154–158.
2. Озкан, С. Репродуктивное здоровье женщины с диабетом — необходимость лечения и обучения до зачатия / С. Озкан, Н. Сахин // Diabetes Voice. — 2009. — № 54. — С. 21–25.
3. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor Glycemic control and weight gain / C. J. Adcock [et al.] // Diabet. Med. — 1994. — Vol. 11, № 5. — P. 465–470.
4. Особенности овариально-менструальной функции у девушек, больных сахарным диабетом 1 типа / И. П. Мешкова [и др.] // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 1. — С. 43–49.
5. Menstrual characteristics of women suffering from Insulin-Dependent Diabetes Mellitus / A. Yeshaya [et al.] // Int. J. Fertil. — 1995. — Vol. 40, № 5. — P. 269–273.

Поступила 05.12.2011

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК [616.127-005.8:616.12-008.46] – 091.8-092.9

### ФОРМИРОВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В НЕПОВРЕЖДЕННОЙ ЧАСТИ МИОКАРДА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

С. Н. Литвинович, И. Р. Ёрш, А. В. Раков

Гродненский государственный медицинский университет

На 8-недельных лабораторных мышцах изучено влияние при постинфарктной сердечной недостаточности ангиотензина II (АГ-II) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) на формирование соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца в эксперименте. Установлено, что при постинфарктной сердечной недостаточности АГ-II и ИЛ-6 не оказывают влияния как на площадь, так и на процентное содержание соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных.

При постинфарктной сердечной недостаточности антагонист рецептора АТ<sub>1</sub> — телмисартан увеличивает сократительную способность миокарда левого желудочка сердца на 26,3 % ( $p < 0,05$ ), не влияя на площадь и процентное содержание соединительной ткани в миокарде левого желудочка сердца у экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** постинфарктная сердечная недостаточность, эксперимент, ангиотензин II, интерлейкин-6, телмисартан, соединительная ткань, кардиомиоцит.

**FORMING OF CONNECTIVE TISSUE IN POSTINFARCTION CARDIAC INSUFFICIENCY IN THE INTACT PART OF MYOCARDIUM OF EXPERIMENTAL ANIMALS**

**S. N. Litvinovich, I. P. Yorsh, A. V. Rakov**

**Grodno State Medical Unievrsty**

The effect of postinfarction cardiac insufficiency of angiotensin II (AG-II) and interleukin-6 (IL-6) on the formation of connective tissue in the intact myocardium of the left ventricle of the heart has been studied in 8-week-old laboratory mice. It has been established that AG-II and IL-6 in postinfarction cardiac insufficiency have no effect both on the area, and the percentage of the connective tissue in the intact myocardium of the left ventricle of the heart in the experimental animals.

In postinfarction cardiac insufficiency the antagonist of AT<sub>1</sub> receptor telmisartan increases myocardial contractility of the myocardium of the left ventricle by 26,3 % (p < 0,05), without affecting the area and the percentage of the connective tissue in the myocardium of the left ventricle of the heart in the experimental animals.

**Key words:** postinfarction cardiac insufficiency, experiment, angiotensin II, interleukin-6, telmisartan, connective tissue, cardiomyocyte.

**Введение**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается самым тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижающим качество жизни и обуславливающим высокую смертность и инвалидизацию больных [1, 3]. Патогенез ХСН является сложным многофакторным процессом, представляющим собой тесное сочетание проявлений воздействия на сердечно-сосудистую систему этиологического фактора (факторов) и мобилизации целого комплекса компенсаторных механизмов. Согласно нейрогуморальной теории ХСН, основной причиной ее развития являются гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем [5]. В последние годы важное значение в развитии ХСН придается иммуновоспалительным реакциям, при этом существенная роль принадлежит активации системы провоспалительных цитокинов с индукцией молекул межклеточной адгезии и хемокинов, белков острой фазы воспаления [2].

Основные патоморфологические звенья архитектурной перестройки миокарда включают апоптоз гладкомышечных клеток, транслокацию и нарушение структурно-функционального состояния оставшихся кардиомиоцитов, вентрикулярную дилатацию, изменения экстрацеллюлярного матрикса. Последние заключаются в деградации фибриллярного коллагена, периваскулярном и интерстициальном фиброзе миокарда. Кардиофиброз, во многом обуславливающий диастолическую дисфункцию сердца, имеет генетическую базу, отличающуюся от таковой, лежащей в основе систолической дисфункции, и определяется изменениями генов соединительно-тканых клеток стромы миокарда [4].

**Цель**

При постинфарктной сердечной недостаточности изучить воздействия ангиотензина II, интерлейкина-6 и телмисартана на формирование соединительной ткани в неповрежденной части миокарда у экспериментальных животных.

**Материал и методы исследования**

Экспериментальные исследования проводились на черных 8-недельных лабораторных мышах, которые были разделены 5 групп:

1 группа — 12 самцов мышей C57BL6/J, которым выполнена операция без перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (контроль C57BL6/J);

2 группа — 9 самцов мышей C57BL6/J, которым произведена перевязка передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (ИМ C57BL6/J);

3 группа — 10 самцов мышей, с отсутствующим у них геном ИЛ-6 C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>™<sub>Корп</sub> и выполненной операцией без перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>™<sub>Корп</sub>);

4 группа — 14 самцов мышей, с отсутствием гена ИЛ-6 C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>™<sub>Корп</sub> и произведенной перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (ИМ C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>™<sub>Корп</sub>);

5 группа — 15 самцов мышей C57BL6/J, у которых была перевязана передняя межжелудочковая ветвь левой венечной артерии и в течение последующих 8 недель получавшие антагонист рецептора AT<sub>1</sub> — телмисартан, растворенный в воде для питья в дозе 1 мг/кг массы тела (ИМ C57BL6/J+TEL).

Экспериментальные исследования проводились со строгим соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации.



Операции проводились под 1,5 % изофлюрановым наркозом. Животное фиксировалось на спине с ротацией вправо, что предназначалось для лучшей экспозиции сердца и левого желудочка. Операция выполнялась на операционном столе при температуре 37 °С. Торакотомия проводилась в 5 левом межреберье. После вскрытия грудной клетки и перикарда осуществлялась перевязка передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии под микроскопом проленом № 6.0 атравматической иглой. Шов проходил под артерией на расстоянии 1–3 мм от верхушки нормально расположенного ушка левого предсердия. Факт перевязки данной артерии подтверждался изменением интенсивности окраски миокарда ниже места перевязки, а также видимым нарушением сократимости миокарда левого желудочка. Сердечная венозная сеть сердца определялась, и не наблюдалось закупорки вен при указанных манипуляциях. Грудную клетку зашивали проленом с репозицией мышц, а кожу — при помощи кетгута. В последующем экспериментальное животное помещалось в клетку со столиком-инкубатором, который поддерживал постоянную температуру 37 °С, на 2 часа. Антибиотики в процессе эксперимента не назначались. Раны заживали без явно выраженной инфекции, что подтверждалось в последующем при аутопсии. Животные выводились из опыта путем декапитации через 8 недель.

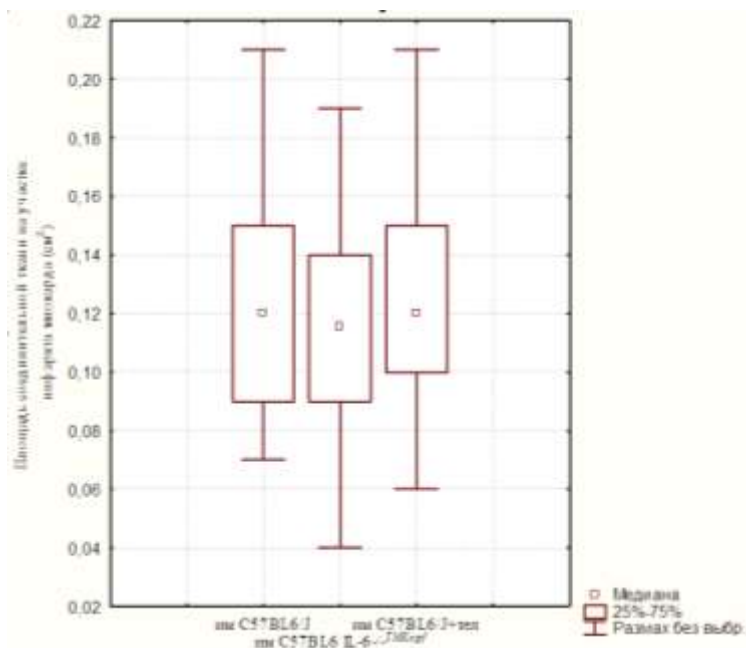
Проведено генотипирование, которое позволило подтвердить наличие или отсутствие функционального гена интерлейкина-6 у экспериментальных животных. После истечения 8 недель от перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии произведён забор кусочка ткани левого желудочка, который фиксировался в 15 % растворе нейтраль-

ного формалина. Затем была осуществлена проводка материала с заключением в парафин. Гистологические срезы толщиной 4 микрона окрашивали по методу пикросириус красный. На срезах при помощи компьютерной анализирующей программы Cell D, микроскопа фирмы Olympus BX 41 (Япония), камеры Olympus XC 30 в поляризованном свете выявляли площадь и процентное содержание соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца.

Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени оценена активность натрийуретического пептида в кардиомиоцитах. Для статистической обработки результатов исследования была создана база данных в программе Microsoft Office, 2010. Данные обрабатывались непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 8.0. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 процентилями). Для оценки значимости различий количественных параметров между двумя независимыми выборками использован критерий Манна-Уитни. Уровень  $p < 0,05$  принимался за статистически значимый.

#### **Результаты исследования**

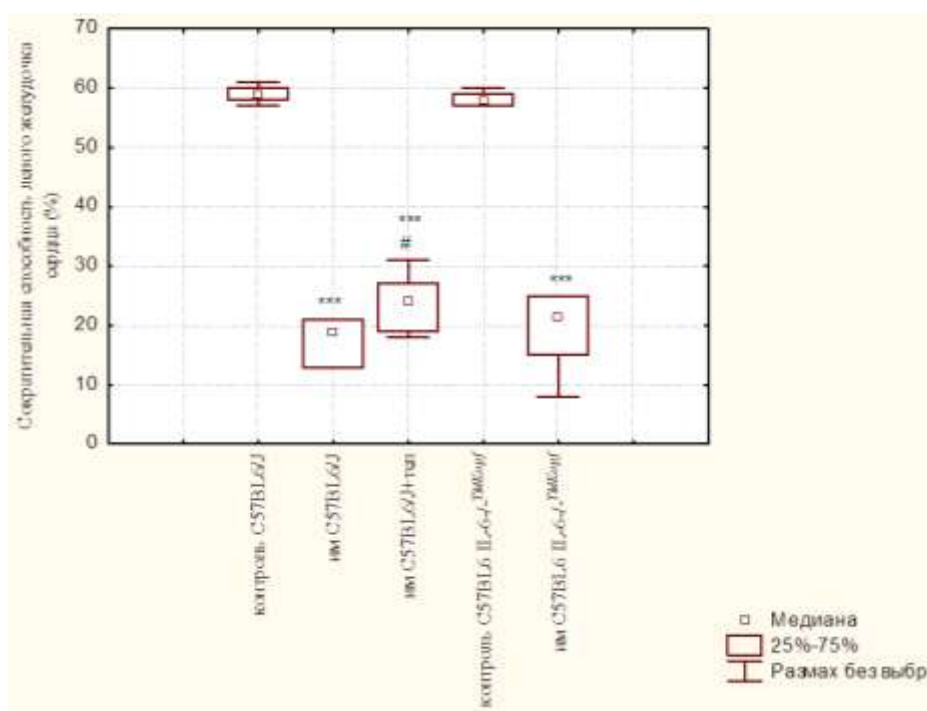
Непосредственно перед выведением животных из эксперимента была произведена эхокардиография из левого парастерального доступа в М-режиме животным во всех группах с перевязанной межжелудочковой ветвью левой венечной артерии при помощи ультразвукового сканера Medical Systems Vivid 7 и датчика 12 МГц фирмы General Electric, США под перитонеальным наркозом с применением растворов кетамина и ксилазина в дозах, соответственно, 120 3 мг/кг массы тела. Оценена в см<sup>2</sup> площадь рубцовой ткани на участке инфаркта. Результаты представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1 — Площадь соединительной ткани на участке инфаркта миокарда**

Как видно на рисунке 1, в 3-х группах экспериментальных животных (ИМ C57BL6/J), (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), а также в группе (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) с произведенной перевязкой передней межжелудочковой ветвью левой венечной артерии, размер площади соединительной ткани на участке инфаркта миокарда был схожим. Так, в группе экспериментальных животных с наличием гена ИЛ-6 и произведенной перевязкой передней межжелудочковой ветвью левой венечной артерии (ИМ C57BL6/J) площадь рубцовой ткани на участке инфаркта миокарда составила 0,12 [0,09–0,15] см<sup>2</sup>. Аналогичные данные наблюдались и в группе экспериментальных животных с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) — 0,115 [0,09–0,14] см<sup>2</sup>. В группе экспериментальных жи-

вотных с перевязанной передней межжелудочковой ветвью левой венечной артерии, которые в течение последующих 8 недель получали антагонист рецептора АТ<sub>1</sub> — телмисартан, тем самым ограничивая воздействие на клетку АГ-II (ИМ C57BL6/J + ТЕЛ), площадь рубцовой ткани на участке инфаркта миокарда составила 0,12 [0,10–0,15] см<sup>2</sup>. Достоверных различий в площади рубцовой ткани на участке инфаркта миокарда в группах экспериментальных животных не выявлено. Для установления нарушения сократительной способности левого желудочка сердца по короткой оси определялся показатель соотношения между конечной систолической и конечной диастолической площадью левого желудочка сердца. Данные исследования представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2** — Показатель сократительной способности левого желудочка сердца  
 \*\*\* отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,0005$ ;  
 +++ отличие от группы контроля C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>  $p < 0,0005$ ;  
 # отличие от группы ИМ C57BL6/J  $p < 0,05$ .

Как видно на рисунке 2, показатель соотношения между конечной систолической и конечной диастолической площадью левого желудочка сердца у 3-х групп экспериментальных животных, которым произведена перевязка передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии, был схожим и составлял: в группе экспериментальных животных с наличием у них гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J) — 19 [13–21] %, в группе экспериментальных животных, которые после перевязки вышеназванной артерии в течение последующих 8 недель получали антагонист рецептора АТ<sub>1</sub> — телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) — 24 [19–27] %, а в группе экспериментальных животных с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) — 21,5 [15–25] %.

При сравнении группы животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ<sub>1</sub> — телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), произошло увеличение показателя сократительной способности левого желудочка сердца на 26,3 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичной экспериментальной группой животных, не получавших препарат. Достоверных различий в показателе сократительной способности левого желудочка сердца между группами экспериментальных животных как с наличием (ИМ C57BL6/J), так и с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) не наблюдалось.

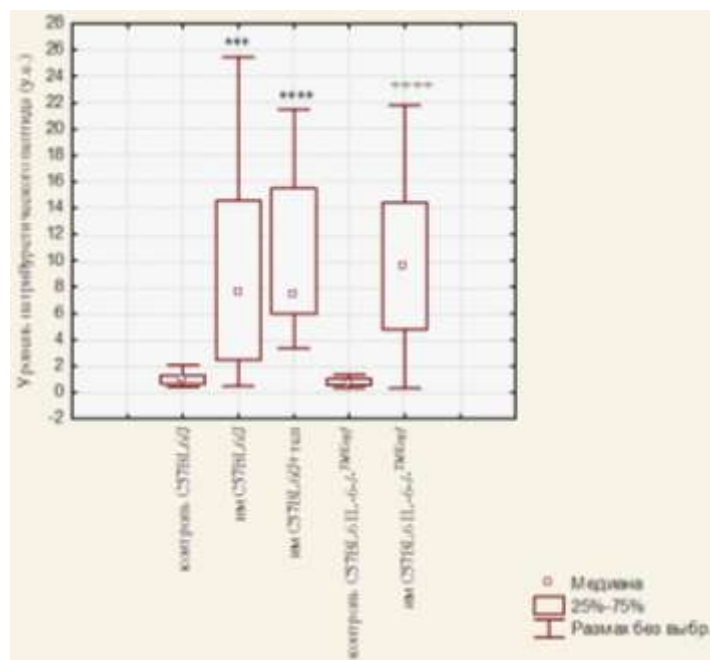
При сравнении экспериментальной (ИМ C57BL6/J) группы животных с контрольной (контроль C57BL6/J) отмечено снижение показателя соотношения между конечной систолической и конечной диастолической площадью левого желудочка сердца в 3,1 раза ( $p < 0,0005$ ). В группе экспериментальных животных, получавших телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), искомый показатель снизился в 2,4 раза ( $p < 0,0005$ ) по сравнению с контрольной (контроль C57BL6/J) группой. Кроме того, в 2,7 раза ( $p < 0,0005$ ) произошло снижение вышеназванного показателя в группе экспериментальных животных с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) по сравнению с контрольной группой животных аналогичного генотипа (контроль C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>). При сравнении контрольных групп животных достоверных различий не наблюдалось, поскольку искомый показатель составлял: с наличием гена ИЛ-6 (контроль C57BL6/J) — 59 [58–60] %, а с отсутствием гена ИЛ-6 (контроль C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) — 58 [57–59] %.

В результате сравнения экспериментальных групп животных с произведенной у них перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии и контрольных наблюдались значительные различия в показателе сократительной способности левого желудочка сердца ( $p < 0,0005$ ), что указывает на

развитие сердечной недостаточности в экспериментальных группах животных.

При помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени была исследована

активность гена натрийуретического пептида в кардиомиоцитах, результаты представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3 — Показатель натрийуретического пептида в группах**  
**\*\*\* отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,005$ ;**  
**\*\*\*\* отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,0001$ ;**  
**++++ отличие от группы контроля C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>  $p < 0,0005$ .**

Как видно на рисунке 3, уровень натрийуретического пептида в 3-х группах экспериментальных животных, которым была произведена перевязка передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии, был одинаков и составлял: в группе экспериментальных животных с наличием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J) — 7,66 [2,46–14,54] у.е., в группе экспериментальных животных, которые после перевязки вышеназванной артерии в течение последующих 8 недель получали антагонист рецептора АТ<sub>1</sub> — телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) — 7,39 [5,93–15,51] у.е., а в группе экспериментальных животных с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) — 9,65 [4,75–14,4] у.е. Данное исследование не выявило различий между группами экспериментальных животных.

В контрольных группах животных искомый показатель составлял: с наличием гена ИЛ-6 (контроль C57BL6/J) — 0,93 [0,66–1,29] у.е., а с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) — 0,73 [0,55–1,02] у.е.

При сравнении экспериментальной (ИМ C57BL6/J) группы животных с контрольной (контроль C57BL6/J) отмечено, что произошло увеличение показателя натрийуретиче-

ского пептида в 8,2 раза ( $p < 0,0005$ ). В группе экспериментальных животных, получавших телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), искомый показатель увеличился в 7,9 раза ( $p < 0,0005$ ) по сравнению с контрольной (контроль C57BL6/J) группой.

Значительное увеличение показателя натрийуретического пептида в 13,2 раза ( $p < 0,0005$ ) произошло в группе экспериментальных животных с отсутствием у них гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) по сравнению с контрольной группой животных аналогичного генотипа (контроль C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>).

При сравнении показателя натрийуретического пептида между группами экспериментальных животных с произведенной перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии и контрольными группами наблюдались значительные различия искомого показателя ( $p < 0,0005$ ), что подтверждает наличие у животных, у которых был вызван экспериментальный инфаркт миокарда, сердечной недостаточности.

Изучено воздействие АГ-II на площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца, результаты представлены на рисунке 4.

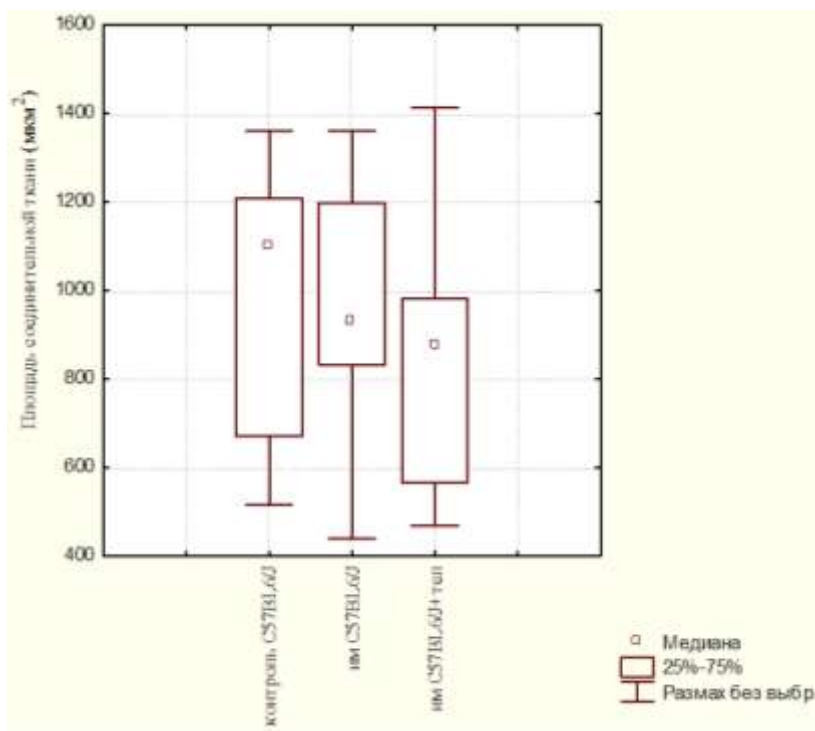


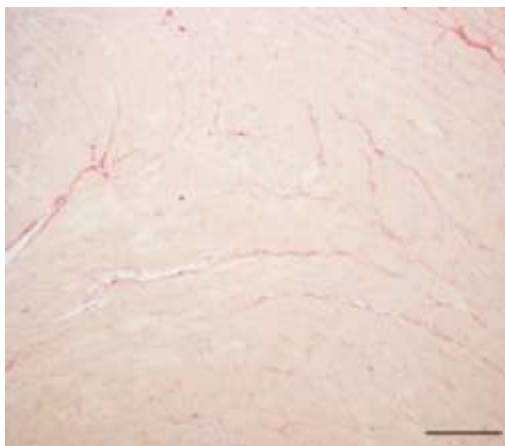
Рисунок 4 – Площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца

В контрольной группе животных (контроль C57BL6/J) площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца составила 1104,06 [671,04–1208,77] мкм<sup>2</sup>. В группе экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца имела значение 934,1 [833,29–1199,05] мкм<sup>2</sup>. В группе экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АГ-II — телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), что ограничивало воздействие на клетку АГ-II, площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца составила 877,72 [565,99–982,67] мкм<sup>2</sup>.

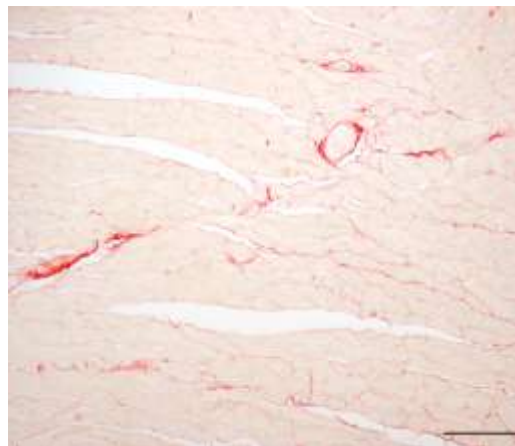
Площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца у экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) уменьшилась на 15,4 % ( $p > 0,05$ ), а у животных после ограничения воздей-

ствия на клетку АГ-II в результате приема антагониста рецептора АГ-I — телмисартана (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) — на 20,5 % ( $p > 0,05$ ) по сравнению с группой контроля (контроль C57BL6/J).

При сравнении группы экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АГ-I — телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), что ограничивало воздействие на клетку АГ-II, не наблюдалось изменения площади соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца по сравнению с аналогичной группой животных, не получавших данный препарат (ИМ C57BL6/J). Это дает основание считать, что АГ-II не оказывает значимого воздействия на изменение площади соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца у экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, что видно на рисунках 5 и 6, где отображена соединительная ткань в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца.



**Рисунок 5** — Соединительная ткань в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца в группе (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) экспериментальных животных. Окраска пикросириус красный ×200

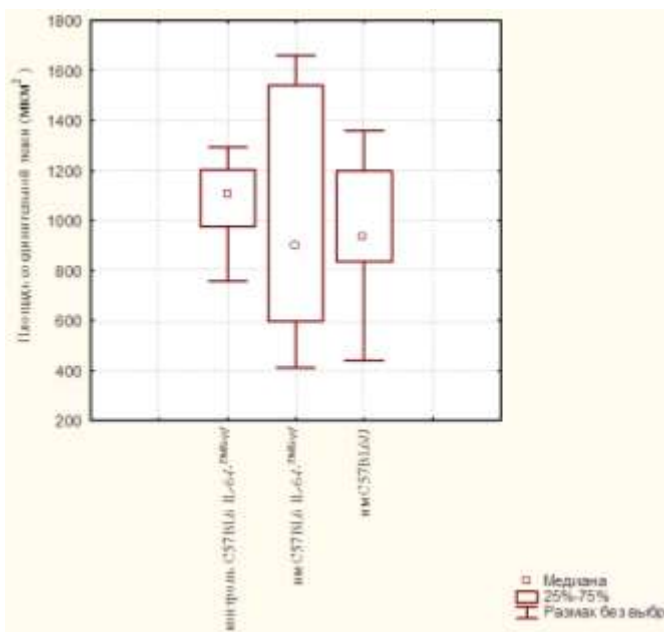


**Рисунок 6** – Соединительная ткань в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца в группе (ИМ C57BL6/J) экспериментальных животных. Окраска пикросириус красный. × 200

Как показано на рисунках, количество соединительной ткани одинаково в группе экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) и в аналогичной группе экспериментальных животных, которые получали антагонист рецептора  $AT_1$  — телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ).

Изучено воздействие интерлейкина-6 на площадь соединительной ткани в непо-

врежденной части миокарда при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных. Как отмечено на рисунке 7, в контрольной группе животных с отсутствием гена ИЛ-6 (контроль C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>™Корп<sup>®</sup>) площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца составила 1099,61 [975,02–1201,82] мкм<sup>2</sup>.



**Рисунок 7** — Площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца

В группе экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>™Корп<sup>®</sup>), площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца имела значение 899,44 [595,42–542,44] мкм<sup>2</sup>, у животных с наличием гена ИЛ-6

(ИМ C57BL6/J) — 934,1 [833,29–1199,05] мкм<sup>2</sup>. Площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца у экспериментальных животных с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>™Кор<sup>fl</sup>) уменьшилась на 18,2 % ( $p > 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой (контроль C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>™Кор<sup>fl</sup>).

Не выявлено различий в изменении площади соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца у экспериментальных животных с наличием гена ИЛ-6 и развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) по сравнению с аналогичной экспериментальной группой животных с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>™Кор<sup>fl</sup>). Таким образом, установлено, что ИЛ-6 не оказывал воздействия на площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца.

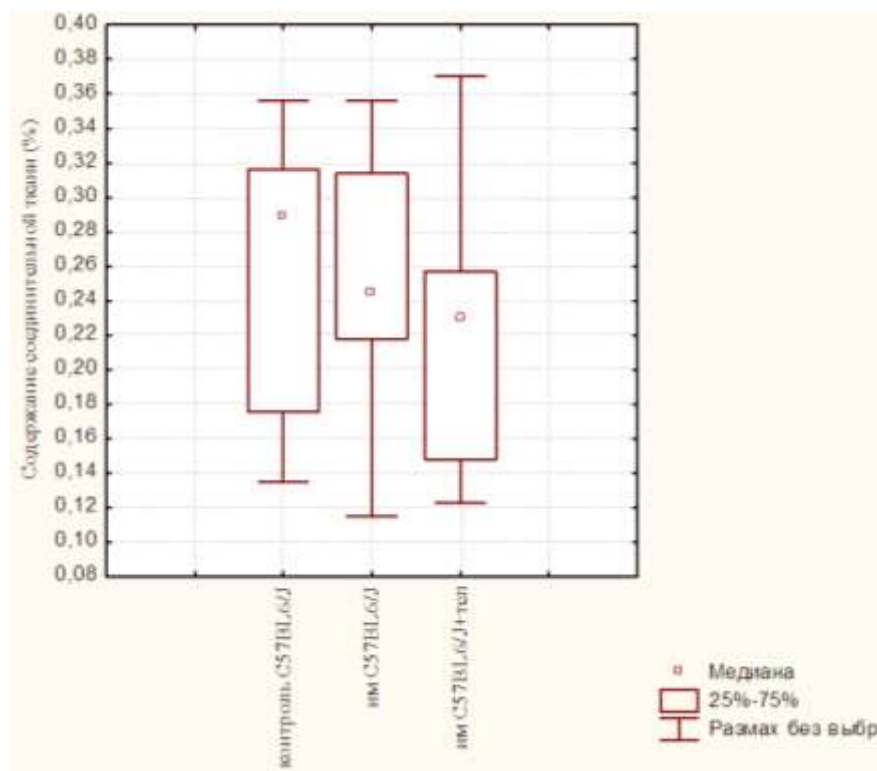
Изучено воздействие АГ-II на процентное содержание соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных.

В контрольной группе животных (контроль C57BL6/J) показатель содержания соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца составил

0,288 [0,175–0,316] %. Показатель процентного содержания соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца в группе экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) имел значение 0,244 [0,217–0,313] %.

В группе экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ<sub>1</sub> — телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), тем самым было ограничено воздействие на клетку АГ-II, показатель содержания соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца составил 0,229 [0,148–0,257] %.

Как видно на рисунке 8, показатель содержания соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца у экспериментальных животных после развившейся сердечной недостаточности (ИМ C57BL6/J) уменьшился на 15,2 % ( $p > 0,05$ ), а у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ<sub>1</sub> — телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), что ограничивало воздействие на клетку АГ-II — на 20,5 % ( $p > 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой животных (контроль C57BL6/J).



**Рисунок 8 – Площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца**

При сравнении экспериментальной группы животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J) с аналогичной груп-

пой экспериментальных животных, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ<sub>1</sub> — телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), не

наблюдалось изменения показателя процентного содержания соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца. Таким образом, установлено, что АГ-II не оказывает воздействия на изменение показателя процентного содержания соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности.

Изучено воздействие интерлейкина-6 на процентное содержание соединительной тка-

ни в неповрежденной части миокарда при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных. Как видно на рисунке 9, в контрольной группе животных с отсутствием гена ИЛ-6 (контроль C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>TMKorf) показатель содержания соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца имеет значение 0,287 [0,255–0,314] %.

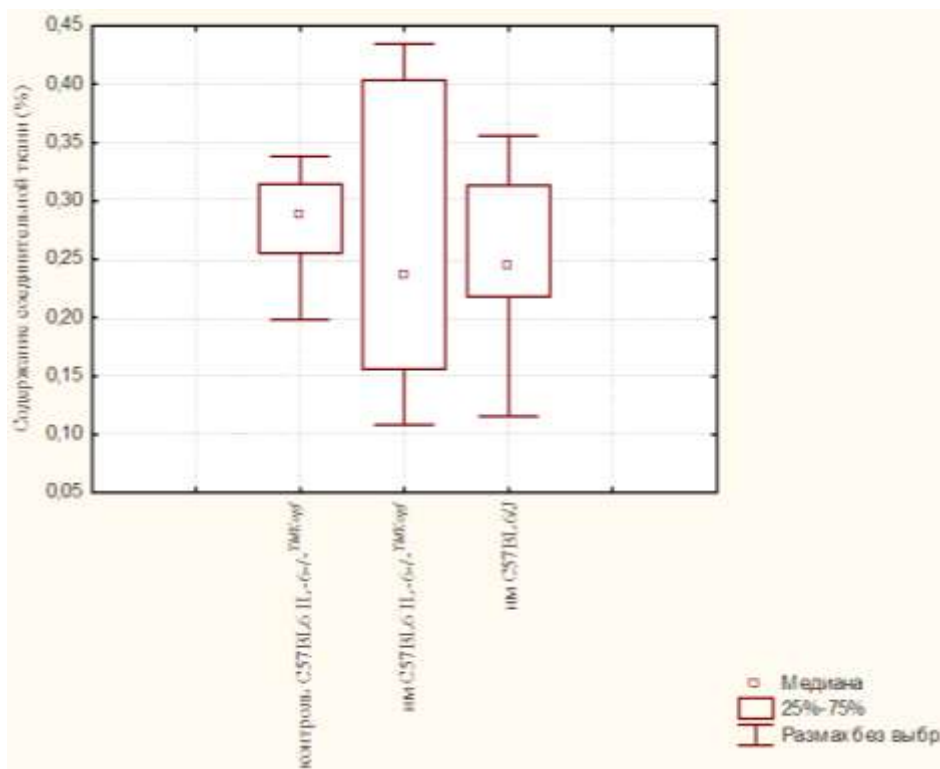


Рисунок 9 – Процентное содержание соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца

В группе экспериментальных животных с постинфарктной сердечной недостаточностью, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>TMKorf), показатель содержания соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца составил 0,235 [0,155–0,403] %, в аналогичной же экспериментальной группе животных с наличием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J) искомый показатель был на уровне 0,244 [0,217–0,313] %. У экспериментальных животных с отсутствием гена ИЛ-6 после развившейся сердечной недостаточности (ИМ C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>TMKorf) показатель содержания соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца уменьшился на 18,1 % ( $p > 0,05$ ) по сравнению с группой контроля (контроль C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>TMKorf).

Поскольку не наблюдалось различий в показателе процентного содержания соедини-

тельной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца в группах экспериментальных животных с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью как с наличием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6/J), так и с его отсутствием (ИМ C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup>TMKorf), очевидно, что ИЛ-6 не оказывает влияния на данный показатель.

#### Выводы

АГ-II не оказывает влияния на размер площади и процентное содержание соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных.

Наличие или отсутствие гена ИЛ-6 также не оказывает влияния на площадь и процентное содержание соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка



сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных.

При постинфарктной сердечной недостаточности телмисартан увеличивает показатель сократительной способности левого желудочка сердца на 26,3 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичной экспериментальной группой животных, не получавших препарат, не оказывая своего воздействия как на размер площади, так и на процентное содержание соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца у экспериментальных животных.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беленков, Ю. Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 5. — С. 77–78.
2. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности, роль цитокинов / Е. Л. Насонов [и др.] // Кардиология — 1999. — № 3. — С. 66–73.
3. The heart failure epidemic: exactly how big is it? / J. Cleland [et al.] // Eur. Heart. J. — 2001. — Vol. 22. — P. 623–626.
4. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction / R. Martos [et al.] // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 888–895.
5. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure / R. Ferrari [et al.] // Eur. Heart. — 1998. — Vol. 19. — P. 45–51.

Поступила 03.02.2012

УДК 611.361./367-092.4/9-092.9

### СОМАТОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭКСТРАОРГАНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ У ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

А. В. Самохина, П. Г. Пивченко

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**Цель исследования:** установление закономерностей коррелятивной зависимости морфометрических характеристик экстраорганных желчевыводящих протоков от соматотипа у человека.

**Материал и методы:** морфометрически и статистически исследовано 104 препарата печени с желчным пузырем и желчными протоками.

**Результаты.** Длина внепеченочных желчных протоков преобладает у объектов долихоморфного типа телосложения, а ширина Ч у объектов брахиморфного типа. При мезоморфном соматотипе телосложения морфометрические и морфологические характеристики внепеченочных желчных протоков приобретают промежуточные значения.

**Заключение.** У людей с различными типами телосложения отмечаются статистически достоверные различия по величине угла слияния, длине, ширине печеночных протоков, общего печёночного, пузырного, общего желчного протоков и протока поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** желчные протоки, соматотип, морфометрия.

### SOMATOTYPICAL FEATURES OF MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF EXTRAORGANIC BILIARY DUCTS IN ADULTS

A. V. Samokhina, P. G. Pivchenko

Belarussian State Medical University, Minsk

**Aim of research:** to establish correlative dependence patterns of morphometric characteristics of extrahepatic biliary ducts on a human somatotype.

**Material and methods:** 104 liver samples with gall — bladder and biliary ducts were examined by means of morphometric and statistical methods.

**Results of study:** the length of extrahepatic biliary ducts prevailed in subjects with dolichomorphic somatotype, and the width in subjects of brachymorphic somatotype. The morphometric and morphologic characteristics of extrahepatic biliary ducts in mesomorphic somatotype acquire intermediate values.

**Conclusion:** statistically relevant differences have been revealed in people with different constitutional types regarding an angle of convergence values, the length and width of hepatic ducts, common hepatic and common biliary ducts as well as cystic and pancreatic ducts.

**Key words:** biliary ducts, somatotype, morphometry.

#### Введение

Установление вариантов анатомии, топографии и количественных параметров печени и желчевыводящих путей имеют большую практическую значимость, так как они должны

учитываться в хирургической практике и при современных методах клинической диагностики [1, 2, 3]. Изучению вариантной анатомии внепеченочных желчных протоков посвящено достаточное количество работ [4, 5, 6]. Так, по

данным некоторых исследователей, формирование общего печеночного протока из правого и левого печеночных наблюдается только в 52–72 % случаев [7]. Описаны случаи его формирования из соединения различного количества (от 2 до 9) печеночных протоков [8]. Отдельные авторы описывают формирование общего печеночного протока в ткани печени, следующим из ворот печени к двенадцатиперстной кишке [9].

По литературным данным, имеются различные взаимоотношения общего печеночного и пузырного протоков: их ход может быть под углом, параллельным или спиралеобразным [10]. В ряде исследований уделено внимание особенностям топографии, взаимоотношениям с элементами гепатодуоденальной связки [9, 10, 11].

Анализ изученных литературных источников показал отсутствие данных по зависимости особенностей анатомии экстраорганных желчевыводящих путей от соматотипа, а если они имеются, то довольно отрывочные. И в то же время исследования такой направленности, на наш взгляд, несомненно важны для диагностики и хирургической практики.

#### **Цель**

Установить закономерности коррелятивной зависимости морфометрических характеристик экстраорганных желчевыводящих протоков от соматотипа у человека.

#### **Материал и методы исследования**

Исследовано 104 препарата печени с желчным пузырем и желчными протоками от трупов людей в возрасте 55–78 лет, полученных из УЗ «Городское патологоанатомическое бюро» г. Минска.

Материал фиксирован в 3 % растворе формалина в течение 24–48 часов. Морфометрическое исследование осуществлялось с помощью микроскопа МБС-1 с использованием микроокулярной линейки. При этом определяли длину, ширину внепеченочных желчных протоков и углы их слияния. Длина правого и левого печеночных протоков измерялась от уровня плоскости ворот печени до их слияния; длина общего печеночного протока — от указанного места до впадения пузырного протока; длина пузырного протока — от шейки желчного пузыря до места его слияния с общим печеночным протоком; длина общего желчного протока — от места впадения пузырного протока до устья большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки. Ширина внепеченочных желчных протоков измерялась между противоположными точками, расположенными на линии, перпендикулярной оси протока.

Для определения соматотипа использована общепринятая схема [12, 13], учитывающая минимальное количество измерений: показатель относительной длины туловища (ОДТ),

который определяется отношением длины туловища (яремно-лобкового расстояния) к общей длине тела, выраженное в процентах и визуально описываемые антропометрические признаки: длина конечностей, ширина таза и грудной клетки. К брахиморфному соматотипу относятся лица с ОДТ более 31,5 %, при этом телосложение характеризуется короткими конечностями, широким тазом и плечами, короткой и широкой грудной клеткой и длинным туловищем.

К долихоморфному типу относятся лица с ОДТ 28,5 % и менее; при этом соматотипе рост выше среднего, длинные конечности, узкие плечи и таз, длинная и узкая грудная клетка, короткое туловище.

При мезоморфном типе телосложения показатель ОДТ находился в пределах 28,5–31,5 %. Телосложение у таких людей характеризуется промежуточными величинами антропометрических признаков.

Количественные параметры обработаны статистически. Оценка достоверности и сравнение полученных результатов осуществлено с использованием статистических пакетов «Microsoft Excel», 2003 и «Statistica», 6.0 for Windows. Большинство данных не соответствовало закону нормального распределения, поэтому применялся метод описательной и непараметрической статистики. Методом описательной статистики рассчитывались медиана (Me), верхний и нижний квартили (25 %; 75 %). При использовании методов непараметрической статистики для сравнения значений параметров длины, ширины, угла слияния протоков в исследуемых группах (брахиморфный тип сравнивали с мезоморфным типом, мезоморфный тип с долихоморфным, долихоморфный с брахиморфным) использовали критерий Манна-Уитни (U), свидетельствующий о наличии различий в показателях двух сравниваемых выборок. На основании показателя U рассчитан критерий Фишера (Z), позволяющий установить увеличение или уменьшение конкретного морфометрического параметра в одной из исследуемых групп относительно другой. Зависимость длины, ширины и углов слияния внепеченочных желчных протоков и соматотипа оценивали с использованием критерия Крускала-Уоллиса (H). У объектов брахиморфного типа телосложения масса печени была наибольшей, у объектов долихоморфного типа — наименьшей, а у объектов мезоморфного типа масса печени имела средние значения. На основании данного наблюдения дополнительно проведен корреляционный анализ Спирмена, который позволил установить коррелятивную зависимость морфометрических параметров внепеченочных желчных протоков от массы печени. Опираясь на опыт большинства ав-

торов, следует учитывать лишь те показатели, коэффициент корреляции которых регистрировал средние (от  $|0,3|$  до  $|0,7|$ ) или сильные (от  $|0,7|$  до  $|1,0|$ ) связи при достоверности различий ( $p$ ) не более  $0,05$  [14].

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что все тела умерших (104) в зависимости от соматотипа распределились следующим образом: 36 препаратов (34,6 %) принадлежат брахиморфному, 39 объектов (37,5 %) — мезоморфному и 29 препаратов (27,9 %) — долихоморфному типу телосложения.

При сравнении правого и левого печёночных протоков (ППП и ЛПП) установлено, что медиана длины ППП у объектов брахиморфного типа составила  $7,0$  ( $5,0; 8,0$ ) мм, а медиана ширины —  $7,0$  ( $6,0; 8,0$ ) мм. У группы мезоморфного типа медиана длины оказалась несколько больше:  $8,0$  ( $5,0; 9,0$ ) мм, а медиана ширины — меньше:  $4,0$  ( $3,0; 5,0$ ) мм. У объектов долихоморфного типа медиана длины была наибольшей:  $11,0$  ( $10,0; 12,0$ ) мм, а медиана ширины не отличалась от предыдущей:  $4,0$  ( $2,0; 5,0$ ) мм.

Коэффициент корреляции массы печени с длиной ППП составил  $r = -0,6$  ( $p < 0,05$ ), с шириной —  $r = 0,7$  ( $p < 0,05$ ): с увеличением массы печени длина ППП уменьшается (средняя отрицательная корреляционная связь), а ширина увеличивается (сильная положительная связь).

Отмечается зависимость длины ( $N = 50,1$ ;  $p < 0,0001$ ) и ширины ( $N = 69,5$ ;  $p < 0,0001$ ) ППП от соматотипа.

У лиц брахиморфного типа телосложения по сравнению с мезоморфным типом ширина ППП статистически достоверно больше ( $U = 19,5$ ;  $p < 0,0001$ ). У объектов мезоморфного типа телосложения длина ППП достоверно меньше, чем этот показатель у группы долихоморфного типа ( $U = 60,0$ ;  $p < 0,0001$ ). У лиц долихоморфного типа телосложения по сравнению с брахиморфным типом обнаружены достоверные различия как по длине, так и по ширине ППП: дли-

на больше ( $U = 64,0$ ;  $p < 0,0001$ ), а ширина меньше ( $U = 0,0$ ;  $p < 0,0001$ ) (таблица 1).

Медиана длины ЛПП при брахиморфном типе составила  $9,0$  ( $8,0; 10,0$ ) мм, медиана ширины —  $7,0$  ( $6,0; 8,0$ ) мм. У лиц мезоморфного типа телосложения медиана длины ЛПП оказалась несколько больше:  $10,0$  ( $10,0; 11,0$ ) мм, медиана ширины — меньше:  $4,0$  ( $2,0; 5,0$ ) мм. ЛПП был более длинным у лиц долихоморфного типа:  $15,0$  ( $12,0; 17,0$ ) мм, а ширина практически не отличалась от ширины ЛПП по сравнению с мезоморфным типом:  $4,0$  ( $2,0; 4,0$ ) мм.

Коэффициент ранговой корреляции массы печени с длиной ЛПП  $r = -0,7$ , массы печени с шириной ЛПП  $r = 0,7$ . Данные показатели демонстрируют сильную корреляционную связь: с увеличением массы печени длина ЛПП уменьшается, а ширина — увеличивается.

Установлена связь соматотипа с длиной ( $N = 54,3$ ;  $p < 0,0001$ ) и шириной ( $N = 68,3$ ;  $p < 0,0001$ ) ЛПП.

У объектов брахиморфного типа телосложения (таблица 1) по сравнению с мезоморфным типом достоверно меньше длина ( $U = 402,5$ ;  $p = 0,001$ ) и достоверно больше ширина ЛПП ( $U = 30$ ;  $p < 0,0001$ ). При мезоморфном соматотипе по сравнению с долихоморфным длина ЛПП достоверно меньше ( $U = 116,0$ ;  $p < 0,0001$ ). У объектов долихоморфного типа телосложения по сравнению с объектами брахиморфного типа достоверно больше длина ( $U = 31,0$ ;  $p < 0,0001$ ) и достоверно меньше ширина ( $U = 7,5$ ;  $p < 0,0001$ ) ЛПП.

Медиана угла слияния обоих печеночных протоков при брахиморфном типе составила  $100$  ( $95; 112,5$ ); при мезоморфном типе —  $95$  ( $90; 100$ ); при долихоморфном —  $85$  ( $80; 95$ ).

Коэффициент корреляции угла слияния обоих печеночных протоков и массы печени для всех типов телосложения  $r = 0,5$ , что свидетельствует о средней положительной корреляционной связи: с увеличением массы печени угол слияния обоих печеночных протоков увеличивается (рисунок 1).

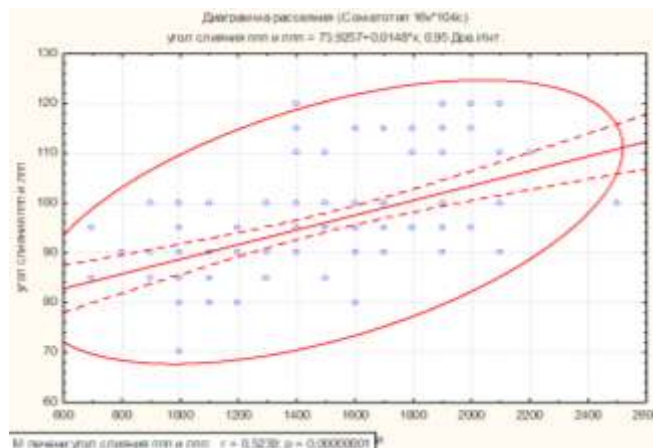


Рисунок 1 — Корреляция величины угла слияния правого и левого печеночных протоков и массы печени, рассчитанная с помощью коэффициента Спирмэна (положительная корреляционная зависимость)<sup>a</sup>

Установлена зависимость между соматотипом и углом слияния обоих печеночных протоков:  $N = 30,7$ ;  $p < 0,0001$ .

При брахиморфном типе (таблица 1) по сравнению с мезоморфным типом, а также при мезоморфном типе телосложения по сравнению с долихоморфным типом статистически достоверно больше угол слияния обоих печеночных протоков:  $U = 442$ ;  $p = 0,005$  и  $U = 285,5$ ;  $p = 0,0004$  соответственно. У лиц долихоморфного типа телосложения по сравнению с брахиморфным типом достоверно меньше угол слияния обоих печеночных протоков ( $U = 133,5$ ;  $p < 0,0001$ ).

Общий печеночный проток (ОПП) при брахиморфном соматотипе имеет медиану длины 25 (20; 28) мм, медиану ширины — 8 (8; 9) мм. При мезоморфном типе медиана длины и ширины составила 25 (20; 31) мм и 5 (4; 6) мм соответственно, а при долихоморфном типе этот показатель длины равен 40 (36; 42) мм, ширины — 5 (4; 5) мм.

Коэффициент корреляции массы печени и длины ОПП  $r = 0,7$ , массы печени и ширины ОПП  $r = 0,7$ . В обоих случаях отмечается сильная корреляционная связь: с увеличением массы печени длина ОПП уменьшается, а ширина увеличивается.

Установлено влияние соматотипа на длину (54,9;  $p < 0,0001$ ) и ширину ( $N = 71,3$ ;  $p < 0,0001$ ) ОПП.

Ширина ОПП у объектов брахиморфного типа телосложения статистически достоверно больше ( $U = 27,5$ ;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с объектами мезоморфного типа. У последних отмечаются достоверные различия длины ( $U = 61,5$ ;  $p < 0,0001$ ) и ширины ( $U = 382,5$ ;  $p = 0,02$ ) ОПП по сравнению с этими параметрами у объектов с долихоморфным соматотипом. У объектов долихоморфного типа телосложения длина ОПП достоверно больше ( $U = 18,0$ ;  $p < 0,0001$ ), а ширина достоверно меньше ( $U = 5,5$ ;  $p < 0,0001$ ), чем при брахиморфном типе телосложения (таблица 1).

Медиана длины пузырного протока (ПП) у лиц брахиморфного типа составила 23 (20; 25) мм, медиана ширины — 8 (8; 9) мм. У объектов мезоморфного типа медиана длины ПП равна 25 (20; 30) мм, медиана ширины — 5 (4; 5) мм. В

группе долихоморфного типа телосложения медиана длины оказалась наибольшей — 38 (34; 42) мм, а медиана ширины наименьшей — 4 (4; 5) мм.

Коэффициент корреляции массы печени и длины ПП  $r = -0,6$  ( $p < 0,05$ ), массы печени и ширины ПП  $r = 0,7$  ( $p < 0,05$ ). С увеличением массы печени длина ПП уменьшается (средняя отрицательная связь), а ширина — увеличивается (сильная положительная связь).

Установлена связь соматотипа с длиной и шириной ПП:  $N = 49,8$ ;  $p < 0,0001$  и  $N = 66,6$ ;  $p < 0,0001$  соответственно.

При брахиморфном соматотипе (таблица 1) по сравнению с мезоморфным ширина ПП достоверно больше ( $U = 57,5$ ;  $p < 0,0001$ ). У объектов мезоморфного типа телосложения достоверно меньше длина ( $U = 81,5$ ;  $p < 0,0001$ ) и достоверно больше ширина ( $U = 385,0$ ;  $p = 0,02$ ) ПП по сравнению с этими показателями у объектов долихоморфного типа. У последних по сравнению с брахиморфным типом достоверно больше длина ( $U = 48$ ;  $p < 0,0001$ ) и достоверно меньше ширина ( $U = 17,0$ ;  $p < 0,0001$ ) ПП.

ПП сливался с ОПП под острым углом, медиана которого у объектов брахиморфного типа составила 60 (50; 65); у лиц мезоморфного и долихоморфного типов телосложения — 45 (40; 50) и 40 (40; 45) соответственно.

Коэффициент корреляции угла слияния ПП и ОПП с массой печени  $r = 0,6$ , который демонстрирует среднюю положительную корреляционную связь: с увеличением массы печени угол слияния ОПП и ПП увеличивается.

Установлено влияние соматотипа на величину угла слияния ПП и ОПП:  $N = 36,2$ ;  $p < 0,0001$ .

У объектов брахиморфного типа телосложения (таблица 1) по сравнению с объектами мезоморфного типа, а также у объектов мезоморфного типа телосложения по сравнению с объектами долихоморфного типа статистически достоверно больше угол слияния ПП и ОПП:  $U = 362,0$ ;  $p = 0,0003$  и  $U = 303$ ;  $p = 0,0008$  соответственно. У объектов долихоморфного типа телосложения по сравнению с объектами брахиморфного типа достоверно меньше угол слияния ПП и ОПП ( $U = 105$ ;  $p < 0,0001$ ).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика морфометрических параметров экстраорганных желчевыводящих путей при различных соматотипах по критерию Фишера ( $Z$ ) ( $p < 0,05$ )

Соматотип	ППП		ЛПП		ОПП		ПП		ОЖП	
	длина	ширина	длина	ширина	длина	ширина	длина	ширина	длина	ширина
БМТ $n = 36$	—	$Z_1 = 7,3$	$Z_1 = -3,2$	$Z_1 = 7,2$	—	$Z_1 = 7,3$	—	$Z_1 = 7$	—	$Z_1 = 6,4$
ММТ $n = 33$	$Z_2 = 7,3$	—	$Z_2 = -5,6$	—	$Z_2 = -6,3$	$Z_2 = 2,4$	$Z_2 = -6$	$Z_2 = 2,4$	$Z_2 = -6,6$	—
ДМТ $n = 29$	$Z_3 = 6,1$	$Z_3 = -7,0$	$Z_3 = 6,5$	$Z_3 = -6,9$	$Z_3 = 6,7$	$Z_3 = -7$	$Z_3 = 6,3$	$Z_3 = -6,8$	$Z_3 = 6,7$	$Z_3 = -6,8$

Примечание.  $Z_1$  — по сравнению с мезоморфным типом;  $Z_2$  — по сравнению с долихоморфным типом;  $Z_3$  — по сравнению с брахиморфным типом. ППП — правый печеночный проток; ЛПП — левый печеночный проток; ОПП — общий печеночный проток; ПП — пузырный проток; ОЖП — общий желчный проток; ППЖ — проток поджелудочной железы; БМТ — брахиморфный тип телосложения; ММТ — мезоморфный тип телосложения; ДМТ — долихоморфный тип телосложения.

При брахиморфном соматотипе медиана длины общего желчного протока (ОЖП) составила 51,5 (38,5; 58) мм, медиана ширины — 9 (8; 10) мм. При мезоморфном типе медиана длины равна 55 (40; 60) мм, медиана ширины — 6 (5; 7) мм, а при долихоморфном типе медиана длины составила 75 (72; 81) мм, медиана ширины — 5 (5; 6) мм.

Коэффициент корреляции массы печени и длины ОЖП  $r = -0,6$ , массы печени и ширины ОЖП  $r = 0,7$ . С увеличением массы печени длина ОЖП уменьшается (средняя отрицательная связь), а ширина — увеличивается (сильная положительная связь) (рисунки 2, 3).

Отмечается влияние антропометрических параметров на длину ( $N = 57,0$ ;  $p < 0,0001$ ) и ширину ( $N = 61,5$ ;  $p < 0,0001$ ) ОЖП.

У объектов брахиморфного типа телосложения (таблица 1) по сравнению с объектами мезоморфного типа достоверно больше ширина ОЖП ( $U = 107,5$ ;  $p < 0,0001$ ). При мезоморфном соматотипе по сравнению с долихоморфным длина ОЖП статистически достоверно меньше ( $U = 36,5$ ;  $p < 0,0001$ ). Объекты долихоморфного типа имели статистически достоверно большую длину ( $U = 12,0$ ;  $p < 0,0001$ ) и статистически достоверно меньшую ширину ( $U = 12,5$ ;  $p < 0,0001$ ) ОЖП по сравнению с объектами брахиморфного типа телосложения.

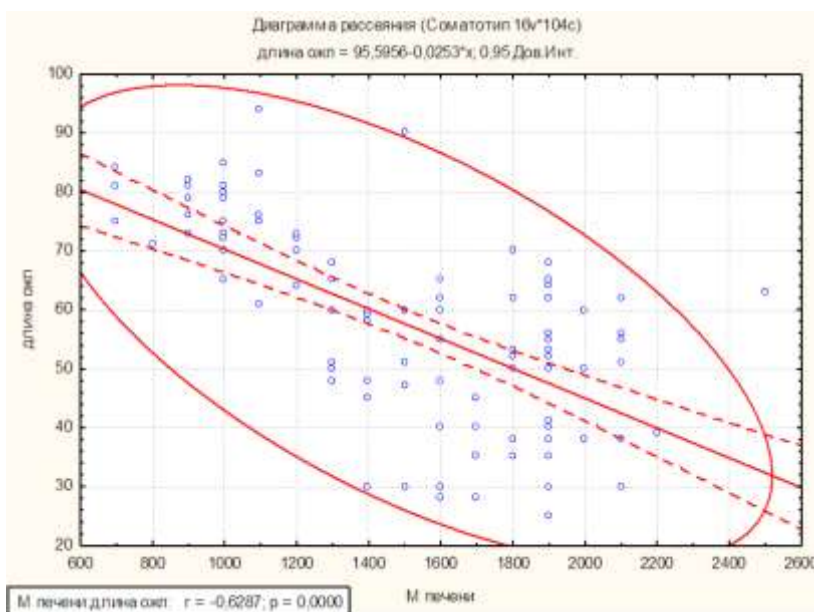


Рисунок 2 — Корреляция длины общего желчного протока и массы печени, рассчитанная с помощью коэффициента Спирмэна (отрицательная корреляционная зависимость)<sup>а</sup>

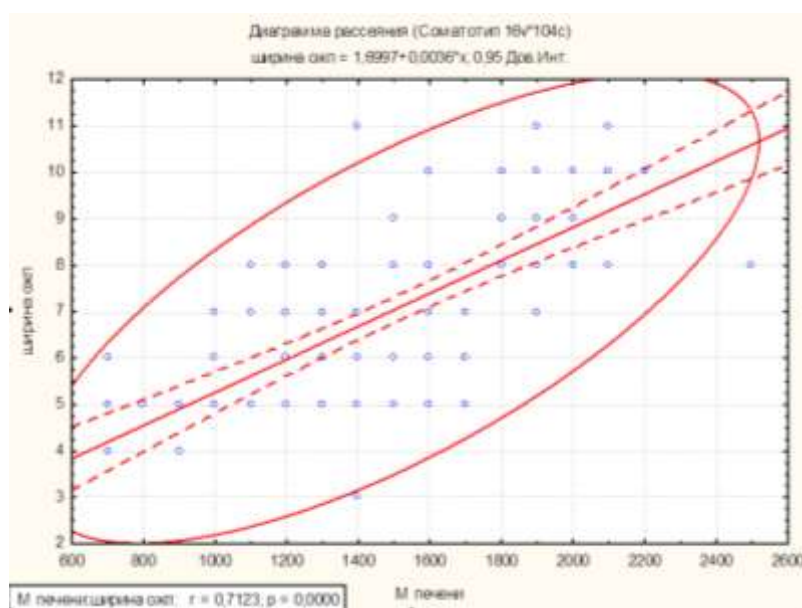


Рисунок 3 — Корреляция ширины общего желчного протока и массы печени, рассчитанная с помощью коэффициента Спирмэна (положительная корреляционная зависимость)<sup>а</sup>

<sup>а</sup> ППП — правый печеночный проток; ЛПП — левый печеночный проток; ОЖП — общий желчный проток

Медиана величины угла слияния ОЖП и протока поджелудочной железы (ППЖ) равна 65 (62,5; 70) у объектов брахиморфного типа телосложения; у лиц мезоморфного типа — 65 (60; 70) и в группе долихоморфного типа — 60 (55; 65).

Коэффициент корреляции величины угла слияния ОЖП и ППЖ с массой печени  $r = 0,4$  (средняя положительная корреляционная связь). С увеличением массы печени угол слияния ОЖП и ППЖ увеличивается.

У объектов брахиморфного типа телосложения (таблица 1) по сравнению с объектами мезоморфного типа достоверных различий в величине угла слияния ОЖП и ППЖ не обнаружено ( $p = 0,6$ ). У объектов мезоморфного типа телосложения по сравнению с объектами долихоморфного типа статистически достоверно больше угол слияния ОЖП и ППЖ ( $U = 315$ ;  $p = 0,001$ ). При долихоморфном типе телосложения по сравнению с брахиморфным типом статистически достоверно меньше угол слияния ОЖП и ППЖ ( $U = 244,5$ ;  $p = 0,0001$ ).

#### Заключение

Проведенные исследования показали, что такие морфометрические параметры, как длина, ширина и углы слияния различных отделов внепеченочных желчных протоков подвержены индивидуальной анатомической изменчивости в зависимости от конституциональных типов телосложения человека. Знание изменчивости некоторых анатомических ориентиров могут быть использованы в прогнозировании определенных трудностей при выполнении лечебно-диагностических манипуляций в зависимости от конституциональных особенностей человека.

Длина внепеченочных желчных протоков преобладает у объектов долихоморфного типа телосложения, а ширина — у объектов брахиморфного типа. При мезоморфном соматотипе телосложения морфометрические и морфологические характеристики внепеченочных желчных протоков приобретают промежуточные значения. Это можно объяснить тем, что у лиц брахиморфного типа масса и, соответственно, объем печени больше, чем у лиц долихоморфного типа телосложения. Более широкий проток способствует лучшему дренажу объемных печеночных долей. В противоположность, малая по массе и объему печень лиц долихоморфного соматотипа не нуждается в такой выраженной желчеотделительной функции и поэтому протоки у данных объектов имеют меньшую ширину и большую длину.

Поэтому можно предположить, что трудности при канюляции и контрастировании экстраорганных желчных протоков могут возникнуть в узких и длинных желчных путях у лиц долихоморфного типа телосложения. С другой стороны, наиболее оптимальные условия для выполнения оперативных приемов могут отме-

чаться на более широких и коротких желчных путях, характерных для лиц брахиморфного соматотипа.

Анализ анатомических вариантов углов слияния обоих печеночных протоков, общего печеночного и пузырного протоков, а также угла слияния протока поджелудочной железы и общего желчного протока позволил установить, что у лиц долихоморфного типа телосложения этот показатель более острый, чем при других соматотипах. Эти данные следует учитывать при определении тактики оперативных вмешательств на экстраорганных желчных путях и для правильной интерпретации результатов современных методов инструментального исследования.

Таким образом, в результате исследования установлено, что у людей с различными типами телосложения отмечаются статистически достоверные различия по величине угла слияния, длине, ширине печеночных протоков, общего печеночного, пузырного, общего желчного протоков и протока поджелудочной железы.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Амеличкин, Н. А. Об анатомии терминального отдела общего желчного протока и ее клиническое значение / Н. А. Амеличкин, В. В. Гвоздик, Х. С. Муцуров // Эндоскопическая хирургия. — 2006. — № 1. — С. 18.
2. Хирургическая анатомия протоковых систем в свете эндоскопических операций на БДС / А. С. Балалыкин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2005. — № 1. — С. 175–176.
3. Волков, С. В. Вариантная анатомия терминальных отделов желчевыводящих путей и ее влияние на результативность эндоскопической холангиопанкреатографии / С. В. Волков, А. Г. Еремеев, Н. С. Беганская // Морфология. — 2006. — Т. 130, № 5. — С. 32–33.
4. Коновалов, Д. Ю. Макроскопическая топография внепеченочных желчных путей / Д. Ю. Коновалов // Морфология. — 1995. — № 2. — С. 70–72.
5. Нечай, А. И. Ятрогенные повреждения желчных протоков — причины и способствующие обстоятельства / А. И. Нечай, Н. А. Майстренко // Анналы хир. гепатол. — 1996. — Т. 1 (приложение). — С. 293–294.
6. Стрижелецкий, В. В. Осложнения в абдоминальной хирургии / В. В. Стрижелецкий, Г. М. Рутенбург, А. П. Михайлов // Эндоскопическая хирургия. — 2000. — № 5. — С. 3–11.
7. Сусло, А. П. Типологические аспекты анато-эндоскопического исследования внепеченочных желчных протоков / А. П. Сусло, Н. Д. Широченко // Российские морфологические ведомости. — 2001. — № 1–2. — С. 241–243.
8. Шухова, Л. И. Материалы к хирургической анатомии экстрапеченочных желчных путей / Л. И. Шухова. — Томск, 1990. — № 16. — С. 89–102.
9. Панцырев, Л. В. Варианты формирования общего левого и правого печеночных протоков / Л. В. Панцырев // В кн. макроморфология. — Саратов, 1983. — С. 42–43.
10. Варианты анатомии внепеченочных желчных путей и сосудов / Б. Г. Нузов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2004. — № 4. — С. 30–31.
11. Гугушвили, Л. Л. Топография печеночной артерии, ее ветвей и артериальное кровоснабжение внепеченочных желчных протоков / Л. Л. Гугушвили // Хирургия. — 1957. — № 5. — С. 138–144.
12. Гинзбург, В. В. Элементы антропологии для медиков / В. В. Гинзбург. — Л., 1963. — С. 3–96.
13. Лекции по медицинской антропологии / В. С. Сперанский [и др.]. — Саратов, 2006. — С. 31–33.
14. Петри, М. А. Наглядная медицинская статистика / М. А. Петри, К. Сэбин // Пер. с англ. яз.; под ред. В. П. Леонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 165 с.

Поступила 29.11.2011

УДК 572 + 575.21.+ 616 – 056.7

## ОСОБЕННОСТИ ПАЛЬЦЕВОЙ И ЛАДОННОЙ ДЕРМАТОГЛИФИКИ МУЖЧИН С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. К. Шестерина, С. Б. Мельнов

Гомельский государственный медицинский университет

Проведена оценка особенностей дерматоглифических показателей больных с онкологической патологией щитовидной железы (ЩЖ) с целью выявления специфических фенотипических маркеров и выработки критериев донозологической диагностики данной патологии.

Ключевые слова: дерматоглифика, патология щитовидной железы, фенотипические маркеры.

## FEATURES OF DIGITAL AND PALMAR DERMATOGLYPHICS OF MEN WITH ONCOLOGIC THYROID PATHOLOGY

E. K. Shesterina, S. B. Melnov

Gomel State Medical University

To reveal specific phenotypic markers and develop criteria for prenosological diagnostics for oncologic pathology of thyroid gland, the peculiarities of the dermatoglyphic parameters of patients with this pathology have been assessed.

Key words: dermatoglyphics, thyroid gland pathology, phenotypic markers.

### Введение

По данным ВОЗ, в Беларуси рак щитовидной железы занимает 14 место у мужчин, составляя 1,1 % от всей онкологической патологии, у женщин — 4,6 % (9 место). Среднее соотношение заболеваемости мужчин и женщин равняется 0,3. В частности, в Гомельской области частота встречаемости тиреоидного рака достаточно высока. Около 95 % тиреоидной онкологической патологии составляет папиллярный рак.

Следует также отметить, что этиология возникновения рака щитовидной железы (РЩЖ) до сих пор остается неясной. Однако достоверно известно, что облучение и нехватка йода стимулируют развитие РЩЖ. Беларусь в силу географического положения относят к регионам, в которых наблюдается дефицит йода.

Все вышеизложенное создает предпосылки для поиска морфогенетических маркеров предрасположенности к раку щитовидной железы, что позволит формировать «группы повышенного риска», проводить комплекс профилактических мероприятий, выявлять болезнь на ранних стадиях развития.

Удобной и информативной системой фенотипических признаков человека, наряду с рельефом ушных раковин, сосудистым рисунком сетчатки, биометрических показателей кистей рук, является гребешковая кожа. Именно высокая индивидуальная специфичность, неизменность в онтогенезе, устойчивость к повреждающим воздействиям (абсолютное восстановление рисунка в процессе посттравматической регенерации), а также наследствен-

ная детерминация способствуют использованию дерматоглифических данных в различных областях медицины [1].

Конституциология рассматривает дерматоглифику как разновидность локальной конституции. Это подтверждается соответствием дерматоглифики предложенным для конституциональных признаков критериям реактивности и связи с индивидуальным развитием.

Узоры гребневой кожи человека характеризуются двумя, казалось бы, взаимоисключающими особенностями: с одной стороны, они уникальны для каждого человека, что используется в криминалистике, а с другой — поддаются четкой качественной и количественной типизации, что отражено в международной классификации дерматоглифики.

Закладка дерматоглифического рисунка происходит на третьем месяце внутриутробного развития, одновременно и в связи с развитием нервной и эндокринной систем. Форму рисунка кожных гребешков на кончиках пальцев определяют темпы роста и дифференцировки производных эпидермальной эктодермы [2, 3].

О возможности диагностики заболеваний методом дерматоглифики было впервые заявлено в середине 20-х гг. прошлого столетия американскими учеными Камминсом и Мидло. [4]. Метод дерматоглифики позволяет определить предрасположенность к заболеваниям, а также своеобразный генетический фон, способствующий повышению восприимчивости к ряду заболеваний. В отдельных случаях этим способом могут быть уточнены клинические

диагнозы, что может иметь определенное практическое значение.

Диагностика заболеваний по кожным узорам основана на нахождении у данного пациента признаков дерматоглифики, наиболее часто встречающихся у страдающих данной патологией людей.

Результаты анализа дерматоглифических признаков используются отечественными и зарубежными исследователями для изучения дерматоглифических особенностей более 100 заболеваний [5]. И совершенно очевидно, что заболевания с выраженной генетической компонентой имеют наибольшую вероятность реализации в особенностях дерматоглифики.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в основе возникновения злокачественных новообразований лежат повреждения генетического аппарата в терминальной (половой) или соматической клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию внешнесредовых канцерогенных факторов [6].

Учитывая роль мутагенного фактора в генезе онкологических заболеваний, можно предположить, что общее изменение мутационного давления найдет свое отражение и в проявлениях на уровне фенотипа. При этом наиболее вероятно, что изменения затронут в первую очередь полигенные признаки, к которым относятся и особенности дерматоглифического рисунка, что также делает весьма актуальными все исследования, направленные на разработку экспресс-методов оценки генетической предрасположенности к возникновению этой патологии, и раннего выявления наличия заболевания как такового.

Приведенные выше данные свидетельствуют о высокой лабильности дерматоглифического рисунка и его информативности, что, в свою очередь, свидетельствует в пользу предположения о его возможной роли как фактора-индикатора предрасположенности к любой патологии с наследственной компонентой.

#### **Цель**

Разработка и апробация методики выявления обобщенных критериев донозологической диагностики рака щитовидной железы.

#### **Материалы и методы исследования**

Были исследованы отпечатки ладоней и пальцев группы лиц мужского пола в количестве 66 человек с клиническим диагнозом «Папиллярный рак щитовидной железы». В группу сравнения были включены лица соответствующего возраста и пола, проживающие в тех же экологических условиях, которые на момент исследования были условно здоровы.

Для получения дерматоглифических отпечатков использовался наиболее распространенный метод типографской краски.

Оценку папиллярных узоров дистальных фаланг пальцев и дерматоглифических признаков топографии ладонных узоров производили по классической методике Камминса и Мидло, в модификации Т. Д. Гладковой [4, 7].

Определялись наиболее доступные в распознавании и информативные параметры пальцевой дерматоглифики рук — узоры на дистальных фалангах пальцев. Рассматривался процент встречаемости 3 групп узоров: дуги (A), петли (L) (ульнарные и радиальные), завитки (W) и S-узоры (рисунок 1).

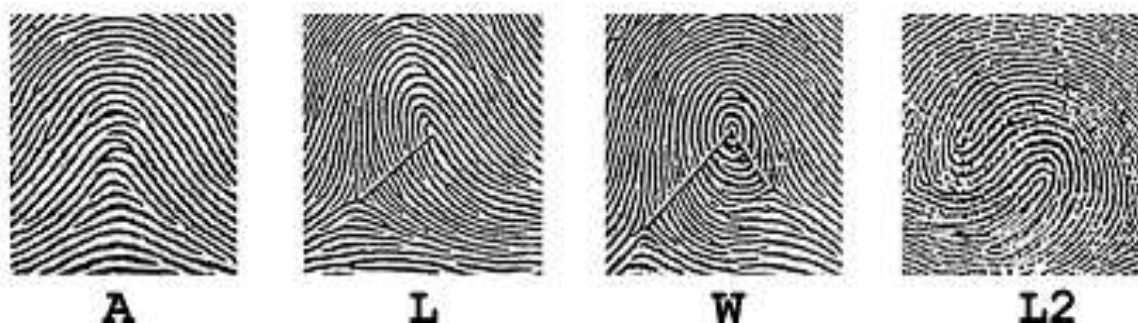


Рисунок 1 — Типы папиллярных узоров

При изучении ладонной топографии определялся угол между пальцевыми трирадиусами (место или точка, где сходятся различно направленные системы папиллярных линий) а и d с осевым трирадиусом t (atd), наличие истинных узоров в области гипотенар (возвышение мизинца), тенар/1 (возвышение большого пальца) и межпальцевых промежутках, а также особенности окончания главных ладонных линий в группах сравнения (рисунок 2).

Для установления характера влияния каждого показателя использовалась процедура вычисления частот встречаемости признаков в сравниваемых группах. Для оценки информативности и статистической значимости каждого признака использовались методы непараметрической статистики сравнения двух групп по качественному признаку «наблюдаемых и ожидаемых частот» и критерий  $\chi^2$  («Statistica», 6.1).

#### **Результаты и обсуждение**



Варианты распределения некоторых показателей пальмарной и пальцевой дерматогли-

фики на обеих руках пациентов суммированы в таблицах 1 и 2.

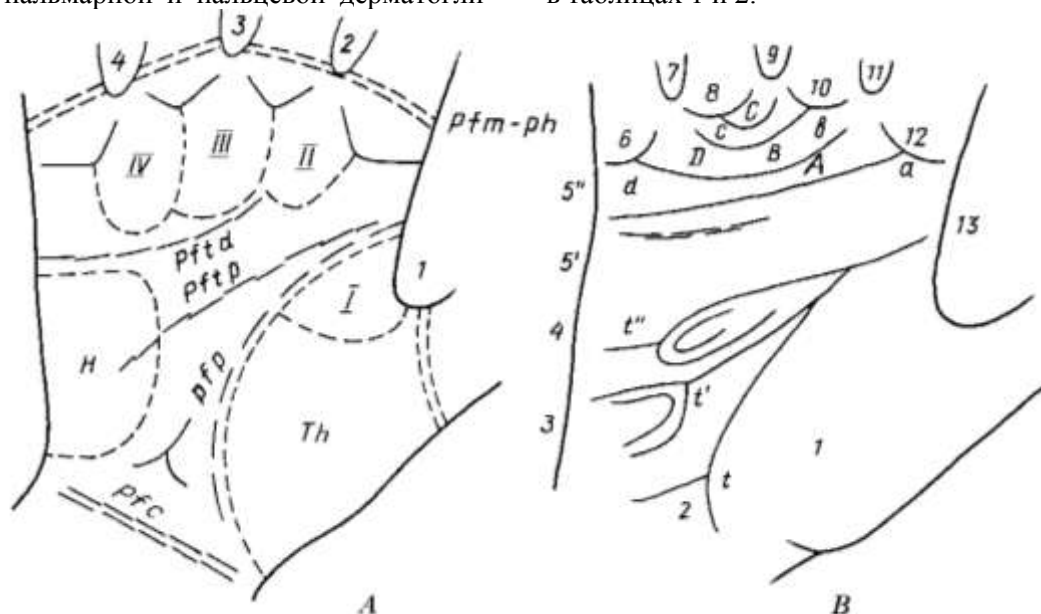


Рисунок 2 — Схема ладонной топографии (А), ладонных полей, трирадиусов, линий и узоров (В); (по Cimmins, Midlo, 1943).

Часть А: 1-4 — межпальцевые промежутки, I-IV — межпальцевые подушечки; Th — тенар; H — гипотенар, P. f. m.- ph — фаланговые сгибательные складки; P. f. t. d. — дистальная поперечная сгибательная складка; P, f, t, p — проксимальная сгибательная складка; P. f. p. — сгибательная складка большого пальца; P. f. c. — запястная сгибательная складка.  
 Часть В: 1-3 — ладонные поля, а, b, с, d — пальцевые трирадиусы; А, В, С, D — главные ладонные линии, t, t', t'' — карпальный, промежуточный и центральный осевые трирадиусы

Таблица 1 — Распределение наиболее информативных признаков пальмарной и пальцевой дерматоглифики на правой руке пациентов мужского пола с онкологической патологией щитовидной железы

Признак	Группа		$\chi^2$ ; p-level
	с раком ЩЖ, %	сравнения, %	
Линия А в поле 5'	66,7	33,3	6,99; 0,008
Линия А в поле 4	9,1	53,3	12,58; 0,000
Осевой ладонный трирадиус t/t''	18,2	0	4,10; 0,043
Радиальная петля (L®) в области гипотенара	27,3	13,3	1,11; 0,292
Дуга (A®) в области тенара — 1 межпальцевого промежутка	21,2	6,7	1,66; 0,198
Ульнарная петля (L(u)) на первом пальце	33,3	53,3	2,57; 0,109
Истинный узор (W) на первом пальце	66,7	40	4,50; 0,034
Истинный узор (W) на втором пальце	51,5	30	3,00; 0,083
Дуговой узор (A+T) на третьем пальце	3	23,3	4,16; 0,042
Истинный узор (W) на пятом пальце	42,4	13,3	5,17; 0,023
Дуговой узор (A+T) на пятом пальце	3	20	3,02; 0,082

Таблица 2 — Распределение наиболее информативных признаков пальмарной и пальцевой дерматоглифики на левой руке пациентов мужского пола с онкологической патологией щитовидной железы

Признак	Группа		$\chi^2$ ; p-level
	с раком ЩЖ, %	сравнения, %	
Линия D в поле 11	18,2	36,7	2,73; 0,098
Линия C в поле 9	12,1	30	3,07; 0,079
Отсутствие линии C	33,3	10	3,69; 0,055
Линия B в поле 5'	24,2	3,3	4,03; 0,045
Линия A в поле 5'	54,5	30	3,87; 0,049
Линия A в поле 4	21,2	56,7	8,38; 0,004
Радиальная петля (L®) в области гипотенара	24,2	3,3	4,03; 0,045
Петля (L©) в области тенара — 1 межпальцевого промежутка	12,1	0	2,11; 0,146
Ульнарная петля (L(u)) на третьем пальце	66,7	40	4,50; 0,034

Дуговой узор (A+T) на третьем пальце	3	6,7	5,37; 0,020
Ульнарная петля (L(u)) на четвертом пальце	57,6	30	4,84; 0,028

Наиболее информативными и статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) признаками на правой руке пациентов являются:

— окончание главной ладонной линии А в поле 5' (группа с раком ЩЖ — 66,7 %; группа сравнения — 33,3 %);

— двойной (карпальный и центральный) осевой ладонный трирадиус (группа с раком ЩЖ — 18,2 %; группа сравнения — 0 %);

— истинный завитковый узор на первом пальце (группа с раком ЩЖ — 66,7 %; группа сравнения — 40 %);

— истинный завитковый узор на первом пальце (группа с раком ЩЖ — 42,4 %; группа сравнения — 13,3 %);

На левой руке наиболее значимыми признаками ( $p < 0,05$ ) были:

— отсутствие главной ладонной линии С (группа с раком ЩЖ — 33,3 %; группа сравнения — 10 %);

— окончание главной ладонной линии А в поле 5' (группа с раком ЩЖ — 54,5 %; группа сравнения — 30 %);

— окончание главной ладонной линии В в поле 5' (группа с раком ЩЖ — 24,2 %; группа сравнения — 3,3 %);

— радиальная петля в области гипотенара (группа с раком ЩЖ — 24,2 %; группа сравнения — 3,3 %);

— ульнарная петля на третьем пальце (группа с раком ЩЖ — 66,7 %; группа сравнения — 40 %);

— ульнарная петля на четвертом пальце (группа с раком ЩЖ — 57,6 %; группа сравнения — 30 %).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженных особенностей в харак-

тере дерматоглифической картины у мужчин, заболевших раком щитовидной железы.

#### Заключение

Полученные результаты, основывающиеся на анализе дерматоглифической картины, позволяют выявить обобщенные критерии предрасположенности к развитию онкологической патологии щитовидной железы, что даст возможность достоверно и экономически оптимально осуществлять отбор пациентов в группу «повышенного риска» по раку ЩЖ при проведении профессиональных и диспансерных осмотров населения. Разрабатываемая методика достаточно проста, экономична и не требует для своей реализации дорогостоящего оборудования, реактивов и высококвалифицированного персонала.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кравченко, И. А. Сравнительный анализ пальцевых узоров ладоней и стоп у мужчин и женщин ростовской популяции / И. А. Кравченко, С. С. Петров, И. В. Устименко // Сборник научных работ «Актуальные проблемы медицины и биологии». — Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2003. — С. 63–64.
2. Гусева, И. С. Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека / И. С. Гусева. — Мн., 1986. — 157 с.
3. Bonnevie, K. Die ersten Eutwicklungsstadien der Papillarmuster der menschlichen Fingerballen / K. Bonnevie // Nytt mag. Naturvidenskabende. — 1927. — № 65. — P. 19–56.
4. Cummins, H. Finger prints palms and soles. An introduction to Dermatoglyphics / H. Cummins, Ch. Midlo. — Philadelphia, 1943 (N.Y., 1961). — 319 p.
5. Чистикин, А. Н. Метод дерматоглифики в превентивной диагностике заболеваний сердца / А. Н. Чистикин, Т. А. Чистикина // «Новое — в практику кардиологии»: Тез. докладов юбилейной конференции посвященной 10-летию Тюменского НИИ клинической и профилактической кардиологии. — Тюмень, 1995. — С. 39.
6. Генетические аспекты рака щитовидной железы / Р. Ф. Гарькавцева [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 4. — С. 16–20.
7. Гладкова, Т. Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека / Т. Д. Гладкова. — М., 1966. — 151 с.

Поступила 09.11.2011

УДК 616.1–003.96:796.071

### АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Л. Л. Шилович

Гомельский государственный медицинский университет

Отличия в регуляции деятельности сердца определяют разницу в адаптационных возможностях организма спортсмена. Чувствительность регуляторных систем организма представлена по данным ПАК «Омега-С». Анализ данных показал, что возможности организма связаны с уровнем функционального резерва сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** спортсмены, сердечно-сосудистая система, адаптационные возможности организма, комплекс «Омега-С».

### ADAPTABLE CAPABILITIES OF SPORTSMAN'S ORGANISM DEPENDING ON THE REGULATION TYPE OF HEART ACTIVITY

L. L. Shilovich

Gomel State Medical University

The differences in the regulation of heart activity define different adaptable capabilities of the sportsman's organism. The sensitivity of regulatory organism systems is presented according to the data of complex «Omega-S». The analysis of the data has shown, that the organism capabilities are associated with the level of the functional reserve of cardiovascular system.

**Key words:** sportsmen, cardiovascular system, adaptable capabilities of an organism, complex «Omega-S».

### **Введение**

По характеру вегетативной регуляции выделяют симпатонический, эйтонический и ваготонический тип [1]. Функциональная активность сердца подчиняется двум контурам регуляции: автономному и центральному. К автономному относится главенствующий пейсмекер сердца и влияние на него блуждающего нерва. Первый уровень центральной регуляции представлен центрами блуждающего и симпатических нервов, регулирующих сердечно-сосудистую систему. Высшим вегетативным центром в организме является гипоталамус, который способен изменять любые параметры сердечной деятельности и состояния всех отделов сердечно-сосудистой системы для обеспечения потребностей организма в ответ на изменение внутренней и внешней среды [2]. Знания о типе регуляции сердечной деятельности могут быть весьма полезны при планировании тренировочного процесса, так как различная степень регуляции определяет различные адаптационные возможности организма и уровень нагрузки, которую можно планировать спортсмену без последствия ухудшения степени тренированности.

### **Цель**

Изучить тип регуляции сердечной деятельности до и после ортостатической пробы для определения различных адаптационных возможностей организма спортсмена на базе показателей «Омега». Представить сравнительную характеристику преобладания энергетического обеспечения в зависимости от реактивности сердечной деятельности.

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено в Научно-практическом центре спортивной медицины г. Гомеля с использованием программно-аппаратного комплекса «Омега-С». В обследование включены 35 спортсменов разных видов спорта 15–20 лет, мастера и кандидаты в мастера спорта. Обследование осуществляли в 9–10 часов. Спортсмены были разделены на группы с различной реактивностью сердечной деятельности в ответ на функциональную нагрузку — ортостатическую пробу, которая позволяет оценить реактивность парасимпатического и симпатического отдела вегетативной нервной системы.

За основу были взяты показатели спектрального частотного анализа. Спектральная оценка в программе «Омега» рассчитывается по TP, HF, LF, VLF. TP — интегральный показатель, отражающий активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм, определяется как сумма мощностей HF, LF, VLF и

ULF. Выделяют две составные части ВСП: высоко- и низкочастотные компоненты общего спектра, анализ которых является основой всех исследований с использованием этой методики. При одной и той же суммарной мощности спектра TP порядок распределения составляющих спектра может быть различным. В норме структура спектра соответствует  $HF > LF > VLF > ULF$ . HF — это высокочастотная составляющая спектра, основой которой является вагусная активность. Величина высокочастотного компонента в норме составляет 40–50 % суммарной мощности спектра. Снижение доли HF до 20 % указывает на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания центральной регуляции сердца, а повышение до 70 % — на автономную регуляцию сердца. Мощность низкочастотного спектра LF характеризует состояние системы регуляции сосудистого тонуса (вазомоторный центр), в норме составляет 25–35 % от общей спектральной суммы. Мощность «очень» низкочастотной составляющей спектра VLF до сих пор вызывает многочисленные споры. Однако существуют экспериментальные работы, где показано, что данные волны связаны с психоэмоциональным напряжением (Н. Б. Хаспекова, 1996). Также доказано, что мощность VLF является чувствительным индикатором управления процессами метаболизма и хорошо отражает энергодефицитные состояния (А. Н. Флейшман, 1999). При увеличении мощности в ответ на нагрузку говорят о гиперадаптивной реакции, при снижении — о постнагрузочном энергодефиците [3, 4]. В работах Н. И. Шлык (2007) показано резкое увеличение VLF при перетренированности и физическом перенапряжении.

При расшифровке результатов обследования общая оценка функционального состояния проводилась по показателям, относимым в соответствии с программой ПАК «Омега-С» к категории экспресс-контроля: А — уровень адаптации спортсмена к физическим нагрузкам; В — степень тренированности спортсмена; С — уровень энергетического обеспечения физических нагрузок; D — текущее психоэмоциональное состояние спортсмена; H — интегральный показатель «спортивной формы». Эти показатели нормированы и выражены в процентах от возможных 100 %. При этом в программе ПАК «Омега» выводятся основные показатели работы сердца: Индекс напряжения регуляторных систем «ИН» — характеризует, в основном, активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Показатель

адекватности процессов регуляции «ПАПР» — отражает соответствие между активностью симпатического отдела вегетативной системы и ведущим уровнем функционирования СА-узла. Вегетативный показатель ритма «ВПР» — позволяет судить о сдвигах в вегетативном балансе со стороны парасимпатического отдела. Для анализа ВСР использовались следующие показатели временного анализа ритмов сердца: Мода (Mo) — как наиболее часто встречающееся значение RR, указывает на доминирующий уровень функционирования синусного узла. Вариационный размах (BP) — физиологический смысл обычно связан с активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Дополнительно использовались следующие статистические показатели: стандартное отклонение разностей между соседними нормальными RR-интервалами (SDSD) — увеличение или уменьшение этого показателя свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания одного из отделов вегетативной системы; квадратный корень из суммы квадратов разностей RR-интервалов (RMSSD) — характеризует влияние парасимпатического от-

дела на работу сердца; процент числа пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс от числа всех анализируемых кардиоинтервалов (pNN50) — отражает преимущественно кратковременную смену частоты ритма, зависящую от напряжения парасимпатического отдела нервной системы.

При анализе результаты исследования заносились с помощью функции экспорта в таблицы Excel. Для оценки центральной тенденции измерений при обработке значений в программе «Statistica», 7.0 в связи с асимметричным распределением показателей была использована медиана. Также для проверки статистической значимости изменений показателей использовался парный критерий Вилкоксона и принята допустимая ошибка в 5 % ( $p < 0,05$ ).

#### Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных были выделены 2 группы спортсменов. В 1 группу вошли 19 спортсменов с незначительным изменением TP (суммарная мощность спектра) в ходе ортостатической пробы, во 2 — 16 спортсменов со значительным снижением TP. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 — Изменение показателей функционального состояния спортсменов при незначительном изменении суммарной мощности спектра TP после выполнения ортостатической пробы

Показатели	Медиана		p-level
	до пробы	после пробы	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	64,000	80,000	0,000132*
A — Уровень адаптации к физическим нагрузкам, %	66,967	66,589	0,375980
B — Уровень тренированности организма, %	87,895	76,115	0,569495
C — Уровень энергетического обеспечения, %	61,311	68,834	0,004848*
D — Психоэмоциональное состояние, %	58,070	62,360	0,032939*
H — Интегральный показатель спортивной формы, %	67,161	69,259	0,277241
Вегетативный показатель ритма, у.е.	0,277	0,353	0,010010*
Показатель адекватности процессов регуляции, у.е.	31,488	40,430	0,136499
Индекс напряженности, у.е.	56,837	79,783	0,519657
Mo — Мода, мс	960,000	720,000	0,000254*
dX — Вариационный размах, мс	277,000	249,000	0,266770
B1 — Уровень тренированности, %	87,895	76,115	0,569495
B2 — Резервы тренированности, %	61,245	73,747	0,007399*
NN50 — Количество пар соседних RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс	61,000	32,000	0,000967*
PNN50 — Доля NN50, %	20,678	10,922	0,001116*
SDSD — Стандартное отклонение разностей соседних RR-интервалов, мс	0,032	0,022	0,000132*
RMSSD — Квадратный корень из суммы квадратов разностей RR-интервалов, мс	39,883	30,836	0,000342*
HF — Высокочастотный компонент спектра, мс <sup>2</sup>	703,323	270,375	0,000132*
LF — Низкочастотный компонент, мс <sup>2</sup>	775,389	979,932	0,000724*
LF /HF	0,910	4,099	0,000132*
Total — Полный спектр частот, мс <sup>2</sup>	2145,974	2508,159	0,687374
C1 — Уровень энергетического обеспечения, %	61,311	68,834	0,004848*
C2 — Резервы энергетического обеспечения, %	63,732	71,215	0,147417
Коды с нарушенной структурой, %	0,000	1,143	0,373945
Коды с измененной структурой, %	38,286	48,857	0,420911
Коды с нормальной структурой, %	22,857	29,143	0,248466
Показатель анаболизма, у.е.	86,000	100,000	0,251423
Энергетическое обеспечение, у.е.	182,000	222,000	0,295425

Энергетический баланс	1,020	1,190	0,259836
Показатель катаболизма, у.е.	96,000	110,000	0,324167
Параметр Z	0,381	0,376	0,778177
D1 — Уровень управления, %	58,070	62,360	0,032939*
D2 — Резервы управления, %	55,807	69,241	0,002225*

Таблица 2 — Изменение показателей функционального состояния спортсменов при значительном снижении суммарной мощности спектра TP после выполнения ортостатической пробы

Показатели	Медиана		p-level
	до пробы	после пробы	
Частота сердечных сокращений, уд./мин	62,000	87,000	0,000655*
A — Уровень адаптации к физическим нагрузкам, %	79,226	49,508	0,820280
B — Уровень тренированности организма, %	94,160	47,085	0,806766
C — Уровень энергетического обеспечения, %	63,723	50,631	0,053475*
D — Психоэмоциональное состояние, %	68,609	50,260	0,005386*
H — Интегральный показатель спортивной формы, %	75,074	50,684	0,006407*
Вегетативный показатель ритма, у.е.	0,310	0,310	0,232980
Показатель адекватности процессов регуляции, у.е.	28,086	65,371	0,000655*
Индекс напряженности, у.е.	47,124	143,358	0,000655*
Mo — Мода, мс	960,000	680,000	0,000254*
dX — Вариационный размах, мс	309,000	211,000	0,266770
B1 — Уровень тренированности, %	94,160	47,085	0,806766
B2 — Резервы тренированности, %	66,418	52,351	0,007399*
NN50 — Количество пар соседних RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс	135,000	7,000	0,000967*
PNN50 — Доля NN50, %	47,872	2,373	0,001116*
SDSD — Стандартное отклонение разностей соседних RR-интервалов, мс	0,051	0,014	0,000132*
RMSSD — Квадратный корень из суммы квадратов разностей RR-интервалов, мс	60,556	21,589	0,000342*
HF — Высокочастотный компонент спектра, мс <sup>2</sup>	1211,191	117,898	0,000132*
LF — Низкочастотный компонент, мс <sup>2</sup>	782,422	473,434	0,000724*
LF / HF	0,766	5,586	0,000132*
Total — Полный спектр частот, мс <sup>2</sup>	3580,579	1341,144	0,687374
C1 — Уровень энергетического обеспечения, %	63,723	50,631	0,053475*
C2 — Резервы энергетического обеспечения, %	75,898	53,289	0,004848*
Коды с нарушенной структурой, %	0,000	24,286	0,1474417
Коды с измененной структурой, %	52,000	49,429	0,373945
Коды с нормальной структурой, %	48,000	6,571	0,420911
Показатель анаболизма, у.е.	123,000	67,000	0,248466
Энергетическое обеспечение, у.е.	245,000	140,000	0,295425
Энергетический баланс	1,110	1,180	0,259836
Показатель катаболизма, у.е.	122,000	73,000	0,324167
Параметр Z	0,459	0,255	0,032939*
D1 — Уровень управления, %	68,609	50,260	0,005386*
D2 — Резервы управления, %	60,648	51,614	0,002225*

\* Данные статистически достоверны

Из полученных данных видно, что для первой группы (с незначительным изменением TP в ходе ортостатической пробы) до пробы характерна умеренная общая мощность спектра 2146 мс<sup>2</sup> (норма от 2000 до 9000 мс<sup>2</sup>) [5]. В целом нейрогуморальная регуляция выглядит следующим образом, HF составляет 33 %, LF — 36 % и VLF — 31 % по отношению к полному спектру. Данное состояние отражает снижение уровня парасимпатического влияния в модуляции сердечного ритма и повышенное гуморально-метаболическое влияние. При выполнении ортостатической пробы происходит повышение влияния высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр: HF составляет 11 %, LF — 39 % и VLF — 50 %.

Во второй группе до выполнения нагрузки также характерна умеренная общая мощность спектра, при этом величина TP превышает таковую в первой группе и составляет 3581 мс<sup>2</sup>. Нейрогуморальная регуляция выглядит следующим образом: HF составляет 34 %, LF — 22 % и VLF — 44 % по отношению к полному спектру. В целом уровень регуляции схож с аналогичным показателем в первой группе, но с более выраженным влиянием гуморально-метаболических факторов на работу сердца. После выполнения нагрузки произошло снижение полного спектра до 1341 мс<sup>2</sup> (на 63 %), что значительно меньше нормы. Распределение спектра после нагрузки выглядит следующим образом: HF составляет 9 %, LF — 35 % и

VLF – 56 %. Это свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела, о напряжении механизмов регуляции, об истощении адаптационных ресурсов спортсмена, так как мощность VLF является чувствительным индикатором управления процессами метаболизма и хорошо отражает энергодефицитные состояния (А. Н. Флейшман, 1999). Возрастание этого состояния в ходе ортостатической пробы у спортсменов второй группы подтверждается и показателями энергетического обеспечения экспресс-контроля и ВСР по данным программы «Омега-С».

По результатам экспресс-контроля в первой группе (с незначительным изменением ТР в результате функциональной нагрузки) снижение произошло только по показателю уровня тренированности — на 12 %. Выросли показатели: уровень энергетического обеспечения — на 8 %, резервы энергетического обеспечения — на 7 %, показатель анаболизма — на 14 %, энергетическое обеспечение — на 18 %, показатель катаболизма — на 13 %. Во второй группе (со значительным снижением показателя ТР) картина представляется более проблематичной. В ходе ортостатической пробы про-

изошло резкое снижение показателей, несмотря на изначально более высокие данные экспресс-анализа: уровень тренированности организма — на 47 %, уровень энергетического обеспечения — на 13 %, уровень энергетического обеспечения — на 7 %, резервы энергетического обеспечения — на 22 %, показатель анаболизма — на 46 %, энергетическое обеспечение — на 43 %, показатель катаболизма — на 40 %, психоэмоциональное состояние — на 19 %, уровень адаптации к физическим нагрузкам снизился на 29 %. Смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела в совокупности с высоким уровнем повышения гуморально-метаболических факторов на работу сердца привело к падению уровня адаптации до величины 50 %, что в ходе экспресс-анализа характеризуется как сниженные адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы.

В целом, если в первой группе интегральный показатель спортивной формы остался на тех же позициях, во второй группе произошло его снижение на 25 %.

Разница в динамике представлена на диаграммах (рисунки 1 и 2).

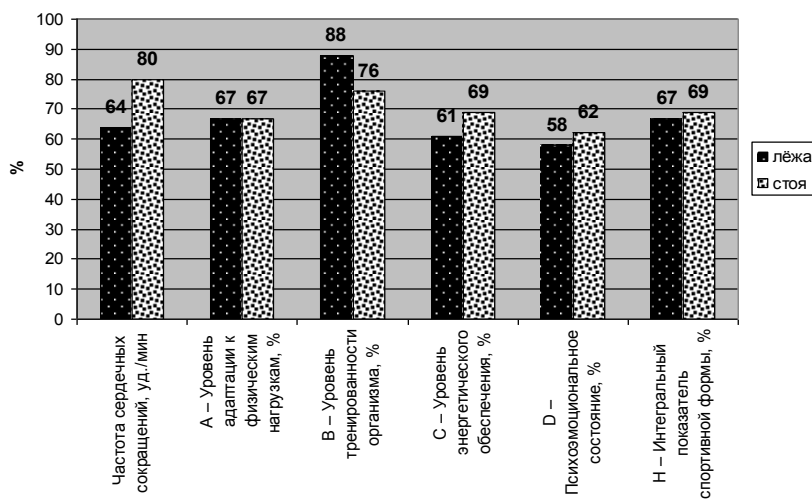
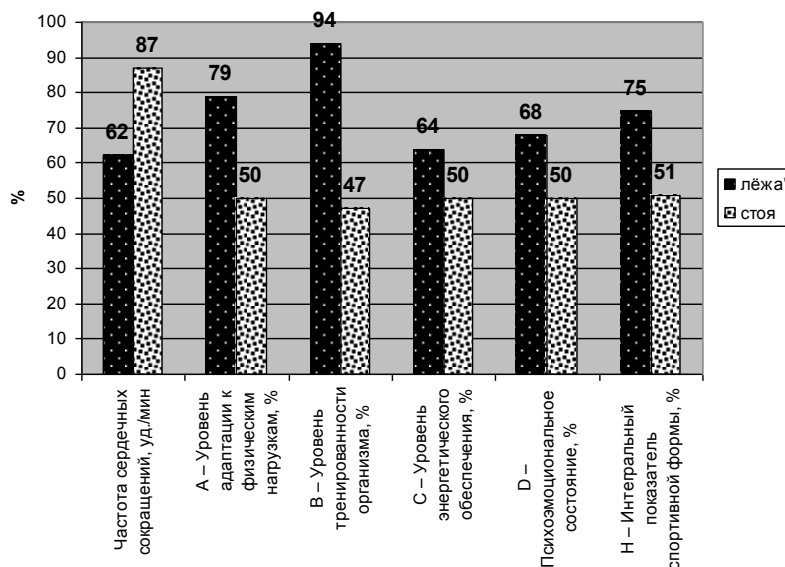


Рисунок 1 – Изменение показателей экспресс-анализа при незначительном изменении суммарной мощности спектра ТР



**Рисунок 2 — Изменение показателей экспресс-анализа при значительном снижении суммарной мощности спектра ТР**

По полученным результатам и статистическому анализу ВСР в первой группе (с незначительным изменением ТР в ходе ортостатической пробы) произошло повышение основных показателей, таких как ВПР — на 22 %, ПАПР — на 23 %, ИН — на 29 %, SDSD — на 31 что свидетельствует о повышении симпатических влияний на ритм сердца. Снижение показателей  $M_0$  на 25 %,  $dX$  — на 10 % и  $RMSSD$  — на 23 % отражает падение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции сердца.  $PNN50$  упал в 2 раза, что свидетельствует о напряжении регуляторных систем.

Во второй группе (со значительным снижением показателя ТР) значение показателей до ортостатической пробы смещено в сторону повышенного парасимпатического влияния на работу сердца:  $RMSSD$  (свыше 50 мс означает превалирование влияния блуждающего нерва на СА узел),  $SDSD$  (0,04–0,05 мс парасимпатикотонию). В ходе функциональной нагрузки произошло повышение таких показателей, как ИВР — на 53 %, ПАПР — на 57 %, ИН — на 67 %, что свидетельствует о повышении симпатических влияний на ритм сердца. Резкое снижение  $SDSD$  с 0,051 до 0,014 свидетельствует о явной симпатикотонии. Снижение показателей  $M_0$  на 29 %,  $dX$  — на 32 % и  $RMSSD$  — на 64 % отражает падение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции сердца.  $PNN50$  упал практически до 0, что свидетельствует о сильном перенапряжении регуляторных систем (Н. И. Шлык, 2007).

### Выводы

При проведении ортостатической пробы были выявлены две группы спортсменов. В первую вошли спортсмены с незначительным повышением (ТР) суммарной мощности спектра, во вторую — со значительным снижением ТР.

Анализ полученных данных выявил прямую зависимость уровня энергетического обеспечения от общей мощности спектра вегетативной нервной системы.

Выявлены высокие адаптационные возможности у спортсменов первой группы. Во второй — смещение суммарной мощности привело к снижению адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Новые методы электрокардиографии / под ред. С. В. Грачева, Г. Г. Иванова, А. Л. Сыркина. — М.: Техносфера, 2007. — С. 474–498.
2. Ритм сердца и гемодинамика у детей с различной степенью напряжения регуляторных систем организма / Н. И. Шлык [и др.] // Теория и практика оздоровления населения России: МатЛ Национ. научно-практ. конф. с международным участием. — М.: Центр ЛФК и СМ Росздрава, 2005. — С. 287–290.
3. Флейшман, А. Н. Медленные колебания гемодинамики / А. Н. Флейшман. — Новосибирск, 1999. — С. 264.
4. Шлык, Н. И. Особенности вариабельности сердечного ритма у детей и подростков с различным уровнем зрелости регуляторных систем / Н. И. Шлык // Вариабельность сердечного ритма. Теоретические аспекты и практическое применение; Тез. междунар. симпоз. — Ижевск: Изд-во Удм. ун-та, 2003. — С. 52–61.
5. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В. М. Михайлов. — Иваново, 2000. — 182 с.

Поступила 17.10.2011

УДК 614.253.83:614.212

**УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКИМ ОБСЛУЖИВАНИЕМ  
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ  
(по материалам социологического опроса)**

**Я. И. Будник, Т. М. Шаршакова**

**Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель**

**Цель:** изучить мнение пациентов об удовлетворенности медицинским обслуживанием в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения и на основе этого разработать практические рекомендации для его улучшения.

**Материалы и метод:** в анкетировании участвовало 220 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники и отделения терапевтического профиля больниц г. Гомеля. Среди них большую часть — 51,4 % составили женщины, 48,6 % — мужчины. Городских жителей было 86,4 %, сельских — 13,6 %. Сбор данных осуществлялся анкетированием, которое проводилось сплошным методом.

**Результаты:** согласно данным проведенного социологического опроса, 48 % респондентов обратились в поликлинику в связи с острым заболеванием, с хроническим — только 23 %. Важно отметить, что для профилактического медицинского осмотра посетили поликлинику только 14 % опрошенных, а в связи с диспансеризацией — лишь 6 %. Почти половина респондентов — 46,8 % ответили, что предпочитают обходиться без помощи врачей и при возникновении первых симптомов заболевания занимаются самолечением, 13,6 % — вызывают бригаду скорой медицинской помощи и только 37,7 % — обращаются в поликлинику. Под диспансерным наблюдением находилось 42,7 % респондентов. Среди основных причин неудовлетворенности медицинским обслуживанием 54,1 % респондентов отметили «отсутствие желаемых результатов», 16,4 % — «расписание работы специалистов», 10,5 % — «уровень квалификации специалистов», 12,3 % — «отношение специалистов», 6,8 % — другое. 29,1 % респондентов положительно оценивают изменения в организации оказания медицинской помощи за последние 2–3 года, 10 % — считают, что положение ухудшилось, 60,9 % — не изменилось, лишь 21,8 % респондентов считают, что обследование в поликлинике соответствует современному уровню, 22,3 % — нет и 46,8 % — «не в полной мере». 67,3 % респондентов ответили, что получали от лечащего врача наряду с назначением лекарственных препаратов рекомендации по профилактике заболеваний и коррекции факторов риска и только 58,2 % респондентов были информированы врачом об имеющихся у них факторах риска заболеваний.

**Заключение:** Проведенное исследование показало, что у пациентов, которые обращаются за медицинской помощью в поликлинику, имеется ряд замечаний по качеству их обслуживания. Негативными моментами они назвали наличие очередей, низкая доступность помощи «узких» специалистов, невнимательное отношение врачей, случаи грубого, некорректного отношения со стороны сотрудников поликлиники, отсутствие в них необходимых специалистов. Это приводит к тому, что далеко не всегда при возникновении и обострении заболевания пациенты обращаются в поликлинику.

По результатам опроса можно сделать вывод, что медицинские работники предпочитают лечить, а не заниматься профилактикой заболеваний. Это необходимо учитывать при ориентировании медицинских организаций на достижение «потребительской» удовлетворенности предоставляемыми медицинскими услугами.

**Ключевые слова:** медицинская помощь, пациент, удовлетворенность медицинским обслуживанием, амбулаторно-поликлинические организации, диспансеризация.

**SATISFACTION OF POPULATION WITH OUT-PATIENT MEDICAL CARE  
(based on the materials of a public opinion poll)**

**Ya. I. Budnik, T. M. Sharshakova**

**Gomel State Medical University**

**Objective:** to study the patients' opinion about medical care in outpatient health care organizations and on this basis to develop practical recommendations for its improvement.

**Materials and methods:** 220 patients who had appealed to clinics and therapeutic departments of Gomel hospitals were involved into the questionnaire poll. Of them, the most were women (51,4 %), and 48,6 % were men. 86,4 % made up urban citizens and 13,6 % were rural. The data were collected by means of questionnaires, conducted by a house-to-house poll.

Results: According to the data of the conducted public opinion poll, 48 % of the respondents appealed to the polyclinics with acute illness and only 23 % with chronic ones. It should be noted that only 14 % respondents attended the polyclinic for prophylactic medical examination and only 6 % for mass health examination. Nearly half of respondents (46,8 %) said that they preferred to dispense with medical aid and with the first symptoms of the illness were engaged in self-treatment, 13,6 % called an ambulance team and only 37,7 % appealed to the polyclinic. 42,7 % of the respondents were under dispensary medical observation. The respondents mentioned the following main causes of dissatisfaction with medical care as «lack of desired results» (54,1 %), «inconvenient schedule of specialists» (16,4 %), «inadequate qualification level of specialists» (10,5 %), «improper treatment of specialists» (12,3 %) and 6,8 % mentioned other causes. 29,1 % of the respondents positively assessed the changes in the organization of medical care over the past 2–3 years, 10 % believed that the situation had worsened, 60,9 % noted that it had not changed, and only 21,8 % of the respondents regarded that the examination in the polyclinic corresponded to the up-to-date level, 22,3 % believed that it did not meet the requirements and 46,8 % noted that it fell short of the adequate extent. 67,3 % of the respondents reported that along with prescription of medical drugs they had received from the at-



tending physician also the guidelines for the disease prevention and correction of risk factors, and only 58,2 % of the respondents were informed by the physician about their risk factors for disease development.

**Conclusion:** The carried out survey showed that the patients who appealed for medical aid to the polyclinic had a number of remarks on the quality of their treatment. The negative moments they described were as follows: queues, poor access to the care of narrow specialists, inattentive attitude of the physicians, cases of maltreatment from the staff of polyclinics, lack of necessary specialists. This led to the fact that sometimes, when patients developed a disease or their condition became aggravated they preferred not to appeal to the polyclinic.

According to the poll results one can conclude that health care providers prefer to give treatment but not to prevent an illness. This should be considered when guiding health care organizations to achieve the «consumer» satisfaction with health services.

**Key words:** health care, patient, satisfaction with medical care, out-patient organizations, mass health examination.

### Введение

Поскольку среди критериев качества медицинской помощи (согласно рекомендациям ВОЗ) одним из основных является удовлетворённость пациента полученной помощью, не вызывает сомнения необходимость проведения постоянных социологических опросов потребителей медицинских услуг для оценки их качества, степени удовлетворённости медицинским обслуживанием. Казалось бы, что полезного для здравоохранения могут дать субъективные мнения, замечания и предложения людей, не имеющих специальных медицинских знаний? Но, во-первых, система и создана для удовлетворения соответствующих потребностей этих людей, а во-вторых, непрофессиональный, нетрадиционный взгляд потребителя может выявить значимые для него, но скрытые или по мнению специалиста — несущественные недостатки.

### Цель

Изучить мнение пациентов об удовлетворённости медицинского обслуживания в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения и на основе этого разработать практические рекомендации для улучшения качества оказания медицинской помощи населению.

### Материалы и методы исследования

Сбор данных осуществлялся анкетированием, которое проводилось сплошным мето-

дом. В социологическом опросе участвовало 220 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники и отделения терапевтического профиля больниц г. Гомеля, в их числе 51,4 % женщин и 48,6 % мужчин. В возрастной структуре респондентов наибольшую долю — 29,5 % составили пациенты 31–50 лет, т. е. наиболее трудоспособная и активная часть населения; почти треть опрошенных — 29,1 % находились в возрасте от 51 до 60 лет; от 18 до 30 лет — 13,2 %; значительная доля — 28,2 % приходилась на пациентов в возрасте 60 лет и старше. Городских жителей было 86,4 %, сельских — 13,6 %.

### Результаты исследования

Согласно данным проведенного социологического опроса, 48 % респондентов назвали причиной посещения поликлиники острое заболевание, по поводу хронического заболевания обратились 23 %. Важно отметить, что профилактический медицинский осмотр стал причиной посещения поликлиники только для 14 % опрошенных, а диспансеризация — лишь для 6 % респондентов (рисунок 1). При этом следует отметить, что женщины чаще обращаются в поликлинику по поводу хронических заболеваний, а мужчины — по поводу острых.

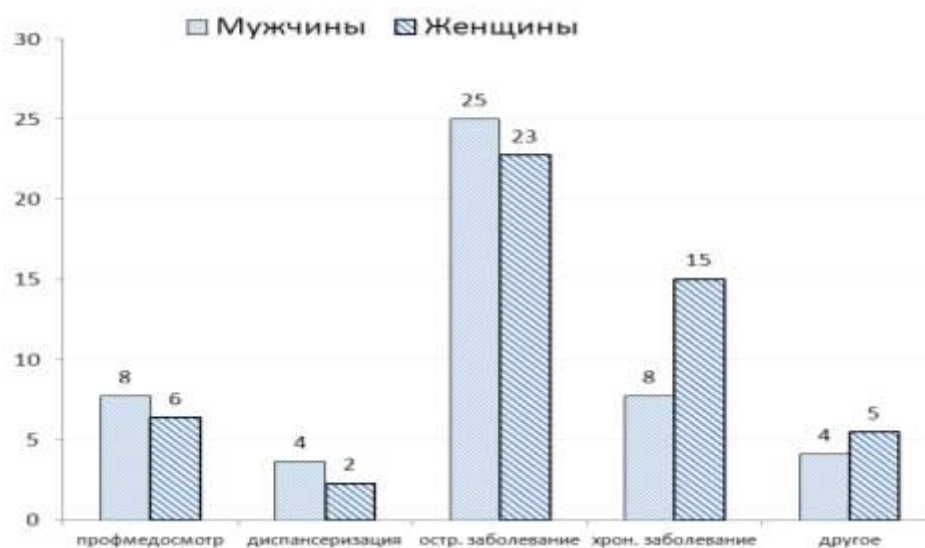


Рисунок 1 — Причина посещения поликлиники респондентами

**мужского и женского пола (ось ординат, %)**

Своеобразным тестом на доверие медицинским работникам стал вопрос, как часто респонденты обращаются к врачам при возникновении потребности в медицинской помощи. Оказалось, что почти половина из них — 46,8 % предпочитают обходиться без помощи врачей и при возникновении первых симптомов заболевания они занимаются самолечением, 13,6 % — вызывают бригаду скорой медицинской помощи и только 37,7 % — обращаются в поликлинику. Это дает основание говорить о значительном возрастании в последнее время масштабов самолечения населения, что требует по-новому ставить вопрос о детерминации заболеваемости в современном обществе и отношении населения к системе здравоохранения. Под диспансерным наблюдением находилось 42,7 % респондентов, при этом только 19,1 % отметили, что их регулярно приглашают на диспансерный осмотр, 9,5 % — нерегулярно, 21,8 % — никогда не приглашали.

На вопрос «Что вас не удовлетворяет в оказании медицинской помощи?» 54,1 % респондентов ответили: «отсутствие желаемых результатов», 16,4 % — «расписание работы специалиста», 10,5 % — «уровень квалификации специалиста», 12,3 % — «отношение специалиста», 6,8 % — другое. При этом порядок работы поликлиники по месту жительства полностью устраивает лишь 32,7 % опрошенных, частично — 61,4 %, абсолютно не устраивает — 5,9 %. Важно отметить, что потратили в очереди в регистратуру до 1 часа 15 % респондентов, 81,4 % — до 30 минут, 3,6 % — до 2 часов и более; ожидали в очереди, когда их примет врач, до 1 часа — 53,6 %, до 30 минут — 30,5 %, до 2 часов и более — 15,9 %.

На консультацию к «узким» специалистам, работающим в поликлинике, 50 % опрошенных записывались по телефону, 34,1 % — посредством личного обращения, 15,9 % — через участкового врача. 34,5 % респондентов ожидали консультацию «узкого» специалиста более недели, 22,3 % — от 3 и более дней, 18,6 % — от 1 до 3 дней, 24,5 % ответили, что им удавалось попасть на прием в течение дня.

Причем получить консультацию от «узких» специалистов в день обращения в большинстве случаев удавалось тем, кто обращался в поликлинику лично, тогда как респонденты, которые записывались по телефону, ожидали приема более недели. При этом 46,8 % пациентов отметили отсутствие необходимых специалистов в поликлинике.

На вопрос «Соответствует ли современному уровню обследование в поликлинике?» лишь 21,8 % респондентов ответили «да», «нет» — 22,3 %, «не в полной мере» — 46,8 %. Нельзя не учитывать и то, что лишь 67,3 % респондентов указали, что получили от лечащего врача наряду с назначением лекарственных препаратов рекомендации по профилактике заболеваний и коррекции факторов риска, и только 58,2 % респондентов были информированы об имеющихся у них факторах риска заболеваний.

Уровень качества медицинской помощи, с позиции удовлетворенности пациентов медицинским обслуживанием во многом определяется отношением к ним персонала поликлиники: вежливостью, доброжелательностью, индивидуальным подходом, разъяснением и обоснованием назначенных методов диагностики и лечения. Среди всех опрошенных пациентов только 11,4 % предпочли бы обратиться к своему участковому терапевту, только 35,5 % при возможности выбора обратились бы в закрепленную поликлинику, в другое учреждение — 15,5 %, к другому врачу — 7,2 %. При этом 17,7 % пациентов отметили, что им пришлось столкнуться с грубым, некорректным отношением со стороны сотрудников поликлиники.

Оценивая свое состояние здоровья после лечения в поликлинике, 49,5 % опрошенных посчитали, что оно улучшилось, 46,8 % отметили, что оно не изменилось, 3,7 % — ухудшилось.

Среди причин неудовлетворенности работой поликлиники подавляющее большинство (60 %) респондентов отметили недоступность «узких» специалистов, 16 % — невнимательное отношение работников регистратуры, 12 % — невнимательное отношение врачей и 1 % — невнимательное отношение среднего медицинского персонала (рисунок 2).

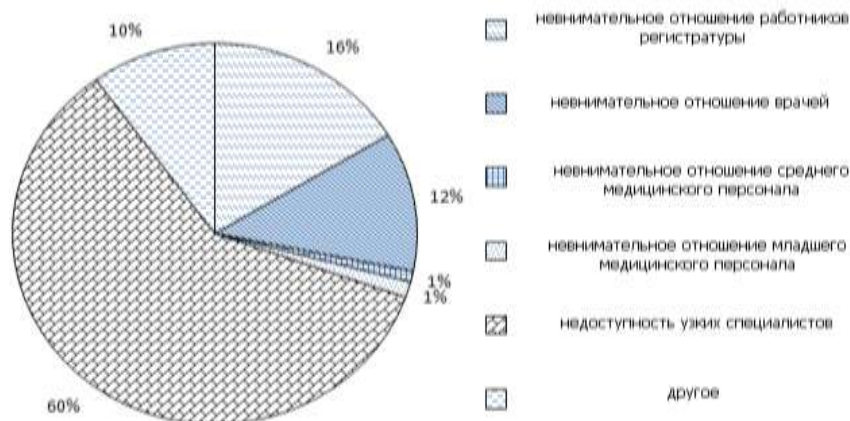


Рисунок 2 — Причины неудовлетворенности работой поликлиники

На вопрос «Как вы оцениваете изменения в организации медицинской помощи за последние 2–3 года?» только 29,1 % респондентов ответили, что оно улучшилось, 10 % — ухудшилось, 60,9 % — не изменилось.

Оценивая работу врачей поликлиники в целом, 34,1 % опрошенных признали ее хорошей, 50,5 % — удовлетворительной, 15,4 % — неудовлетворительной.

Важно отметить, что 27,2 % опрошенных, как оказалось, не информированы о предоставлении платных медицинских услуг по месту жительства, при этом 45 % выразили готовность воспользоваться такими услугами и в поликлинике, если там будет обеспечен их надлежащий уровень.

#### Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов, которые обращаются за медицинской помощью в поликлинику, есть, к сожалению, ряд замечаний по качеству их обслуживания. В частности, это касается наличия очередей, низкой доступности помощи «узких» специалистов, невнимательного отношения к ним врачей, имеющих еще случаев грубого, некорректного отношения со стороны сотрудников поликлиники, отсутствия необходимых специалистов. Это приводит к тому, что далеко не всегда при возникновении и обострении заболевания пациенты обращаются в поликлинику.

Отмечают они и то, что по-прежнему приоритетом в работе врачей является лечение заболеваний, тогда как профилактика находится у них на втором плане, приоритетным является

оказание медицинских услуг пациентам. Это необходимо учитывать при ориентировании медицинских организаций на достижение «потребительской» удовлетворенности предоставляемыми медицинскими услугами.

С точки зрения детерминант общественного здоровья и приоритетов политики здравоохранения необходимо учитывать практику самолечения населения, что принимает в последнее время все более массовый характер. Конечно, с одной стороны, это вызвано относительной доступностью лекарственных средств и готовностью персонала аптечной сети выступать в качестве бесплатных консультантов, что можно объяснить в том числе и их заинтересованностью в объемах реализации лекарственных средств. С другой — наш опрос показал, что неудовлетворенность медицинским обслуживанием приводит к нежеланию пациентов обращаться в поликлиники даже в случае необходимости, что также способствует распространению самолечения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Медик, В. А. Анализ медико-социальной ситуации в регионе (по материалам социологического исследования) / В. А. Медик, А. М. Осипов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2004. — № 4. — С. 14–18.
2. Организация оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в Республике Беларусь / А. Г. Мрочек [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2010. — № 3. — С. 9–17.
3. Здравоохранение Беларуси: 90 лет: достижения и перспективы // Медицина. — 2009. — № 2. — С. 2–9.
4. Протокол и практическое руководство. Общациональная интегрированная программа профилактики неинфекционных заболеваний (CINDI). ЕБВ. — Копенгаген, 1996.

Поступила 28.12.2011

УДК 614.876.06:621.39.58

## О СТРУКТУРЕ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ТРЕХ НАИБОЛЕЕ ЗАГРЯЗНЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС ОБЛАСТЕЙ БЕЛАРУСИ ОТ ОСНОВНЫХ ИСТОЧНИКОВ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Н. Г. Власова

**Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

Проведена оценка годовой эффективной дозы облучения населения трех наиболее загрязненных в результате аварии на ЧАЭС областей Республики Беларусь и определен вклад каждого компонента в эффективную дозу облучения. Представлена структура эффективной дозы облучения населения Брестской, Гомельской и Могилевской областей от основных источников радиационного воздействия.

Ключевые слова: природные источники ионизирующего излучения, рентгенодиагностические исследования, чернобыльские выпадения, эффективная доза облучения, структура дозы.

**ON DOSE STRUCTURE OF THE POPULATION EXPOSURE TO MAIN IRRADIATION  
SOURCES ON THE THREE MOST CONTAMINATED REGIONS OF BELARUS  
AFTER THE CHERNOBYL DISASTER**

**N. G. Vlasova**

**Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

The annual effective irradiation dose of the population of the three most contaminated regions of Belarus after the Chernobyl Disaster has been estimated. The contribution of each component into the effective dose has been determined. The article presents the structure of the effective irradiation dose in the population of Brest, Gomel and Mogilev regions.

Key words: natural sources of ionizing radiation, X-ray-diagnostic examination, Chernobyl fallouts, effective dose, dose structure.

**Введение**

Основными источниками радиационного воздействия, формирующими дозу облучения человека, являются природный радиационный фон, медицинские рентгенодиагностические процедуры и техногенные источники, включающие загрязнение радионуклидами чернобыльского происхождения.

Основным природным источником радиации является космос. Ионизирующее излучение воздействует на человека в течение всего времени его существования. Ведущую роль в формировании дозы внутреннего облучения от природных источников ионизирующего излучения играет радон и короткоживущие дочерние продукты его распада. Радон с дочерними продуктами дает три четверти годовой дозы облучения от земных источников радиации. Если составляющая дозы за счет природных источников ионизирующего излучения имеет величину порядка 1–2 мЗв/год, то антропогенная составляющая добавляет порядка 2–3 мЗв/год, то есть практически удваивает облучение людей. По данным российских ученых, медицинские рентгенологические исследования создают наиболее существенную часть антропогенной составляющей облучения человека: 1,2–1,5 мЗв/год [1].

Медицинское облучение населения обусловлено широкомасштабным применением источников ионизирующей радиации в трёх отраслях практической медицины: рентгеновской диагностике (рентгенологии), радионуклидной диагностике и лучевой терапии. Подавляющий вклад в дозу от медицинских источников вносят

рентгенологические исследования, являющиеся базовым звеном и главным инструментальным методом диагностики большинства заболеваний и охватывающие по существу всех жителей любого региона страны.

Кроме того, население Республики Беларусь продолжает подвергаться облучению вследствие Чернобыльской аварии.

**Цель**

Оценка годовой эффективной дозы облучения населения трех наиболее загрязненных в результате аварии на ЧАЭС областей Республики Беларусь и определение вклада каждого компонента в эффективную дозу облучения.

**Материалы и методы исследования**

Оценка средней эффективной дозы облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения выполнялись в соответствии с требованиями НРБ-2000 [2] и Методических указаний МУК РБ № 11-8-6-2002 [3] однократно в течение года.

Средние годовые эффективные дозы от медицинского облучения населения 3-х областей оценены методом расчетной дозиметрии, базирующемся на комбинированном анализе фактических данных рентгенологической статистики и усредненных дозовых характеристик основных разновидностей рентгенодиагностических процедур [4]. Для оценки вклада медицинских рентгенодиагностических исследований в дозу облучения населения были собраны данные в областных управлениях статистики по численности и структуре населения; в управлениях здравоохранения облисполкомов — по ста-

статистическим отчетам по видам и количеству рентгенодиагностических процедур.

Эффективная доза облучения населения радионуклидами чернобыльского происхождения представляет собой сумму 2-х ее компонентов: дозу внешнего облучения — за счет проживания на загрязненных радионуклидами территориях и дозу внутреннего облучения — инкорпорированных в организме человека радионуклидов, поступивших с пищевыми продуктами. В основу оценки дозы внешнего облучения положена эмпирическая зависимость от плотности поверхностного загрязнения территории  $^{137}\text{Cs}$ , средневзвешенной по численности населения, согласно методическим указаниям [5]. Средняя годовая доза внутреннего

облучения оценивалась по результатам измерения содержания  $^{137}\text{Cs}$  в организме на спектрометрах излучения человека (СИЧ).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью прикладных программ «Statistica», 6.0 и MS EXCEL.

#### **Результаты и обсуждение**

По данным Брестского, Гомельского и Могилёвского областных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья рассчитали средние значения эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) дочерних продуктов радона и торона в воздухе жилых помещений и оценили средние годовые эффективные дозы облучения от природных источников ионизирующего излучения. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Средние значения эквивалентной равновесной объемной активности дочерних продуктов радона и торона в воздухе жилых помещений и доз облучения, обусловленных ПИИИ, для Брестской, Гомельской и Могилевской областей

Область	Среднее значение ЭРОА, Бк/м <sup>3</sup>	Средняя доза облучения, обусловленная ПИИИ, мЗв/год
Брестская	12	1,90
Гомельская	27	2,80
Могилевская	39	3,71

Суммарная доза (внешнего и внутреннего) облучения от дочерних продуктов распада радона и торона в среднем на одного жителя Брестской области составляет 1,9 мЗв/год, Гомельской — 2,8 мЗв/год, Могилёвской — 3,71 мЗв/год.

Статистический анализ данных по видам и количеству рентгенодиагностических процедур показал, что каждый житель обследовался рентгенологически не менее 1 раза. В таблице 2 представлено количество процедур, приходящихся на 1 жителя Брестской, Гомельской и Могилевской областей.

Как видно из данных таблицы 1, количество рентгенодиагностических процедур,

приходящихся на 1 человека, составляет в среднем по Брестской области 1,35 и практически совпадает с данными по Могилёвской — 1,33, по Гомельской — 1,16. Количество рентгенодиагностических процедур, приходящихся на 1 сельского жителя, примерно одинаково для 3-х областей и составляет в среднем 1,07. Количество рентгенодиагностических процедур, приходящихся на 1 жителя Бреста, составляет 2,03, что по сравнению с Гомелем и Могилёвом в среднем в 1,4 раза выше.

Таблица 2 — Количество процедур, приходящихся на каждого жителя области

Регионы	Количество процедур на каждого жителя в год
Районы Брестской области	1,1
г. Брест	2,0
В среднем по Брестской области	1,3
Районы Гомельской области	1,0
г. Гомель	1,4
В среднем по Гомельской области	1,2
Районы Могилевской области	1,1
г. Могилев	1,6
В среднем по Могилевской области	1,3

Были оценены эффективные дозы облучения от медицинского облучения. Анализ средних значений эффективных доз облучения пациентов, полученных при проведении медицинских рентгенодиагностических исследований, показал, что они практически одинаковы по всем трем областям, хотя городские жители облучаются больше, чем сельские. Максимальная доза у жителей Гомеля — 1,36 мЗв/год, минимальная у жителей Могилева — 0,77 мЗв/год, в Бресте она составила 1,14 мЗв/год. У сельских жителей по всем трем областям дозы примерно одинаковые — 0,6 мЗв/год.

Население 3-х наиболее загрязненных чернобыльскими выпадениями областей Беларуси облучается за счет проведения медицинских рентгенодиагностических процедур дозой 1 мЗв/год, причем городские жители облучаются в среднем в 1,7 раза выше сельских. От рентгеновских исследований дозы существенно выше, чем от флюорографии — в среднем в 2 раза. Количество рентгенодиагностических процедур, приходящихся на 1 сельского жителя (жителя районов), составляет в среднем 1,07, а на 1 городского — 1,7.

Для оценки годовых эффективных доз внутреннего облучения от радионуклидов чернобыльского происхождения были проанализированы данные из «Базы данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь за период 1987–2008 гг.», регистрационное свидетельство № 5870900637 от 20 мая 2009 г, сформированной в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», по индивидуальным дозам внутреннего облучения, рассчитанные по результатам СИЧ-Таблица 3 — Средние значения эффективных доз облучения населения Брестской, Гомельской и Могилевской областей от основных источников ионизирующего излучения

измерений содержания  $^{137}\text{Cs}$  в организме жителей исследуемых областей.

Средние эффективные дозы облучения радионуклидами чернобыльского происхождения существенно различаются по областям, поскольку это связано с различными уровнями загрязнения территории. Среднее значение эффективной дозы облучения населения районов Гомельской области в 2–3 раза превосходит аналогичный показатель в Могилевской и Брестской областях. Средняя эффективная доза облучения жителей Гомеля в 2–2,5 раза выше средних доз облучения жителей Бреста и Могилева.

По результатам оценки доз от основных источников ионизирующего излучения проведен статистический анализ, рассчитана суммарная доза облучения. В таблице 3 представлены усредненные по районам 3-х областей, а также областным городам значения эффективных доз облучения населения от основных факторов облучения: чернобыльского, медицинской рентгенодиагностики, природных источников ионизирующего излучения и суммарная доза.

Суммарные дозы облучения сельских жителей 3-х областей в среднем составляют 3,5 мЗв/год, городских — на 14 % выше, то есть 4 мЗв/год, что обусловлено более высокими дозами облучения от медицинских рентгенодиагностических процедур у жителей городов.

Был определен вклад каждого компонента в дозу облучения жителей 3-х областей. Структура дозы облучения населения районов и городов представлена на рисунках 1 и 2.

Регион	Средняя доза облучения, обусловленная чернобыльским выпадением, мЗв/год	Средняя доза облучения, обусловленная медицинскими рентгенодиагностическими исследованиями, мЗв/год	Средняя доза облучения, обусловленная природными источниками ионизирующего излучения, мЗв/год	Суммарная доза, мЗв/год
<b>Брестская область</b>				
В среднем по районам	0,06	0,64	1,79	2,49
г. Брест	0,05	1,14	2,05	3,24
В среднем по области	0,06	0,77	1,90	2,73
<b>Гомельская область</b>				
В среднем по районам	0,19	0,62	2,80	3,61
г. Гомель	0,11	1,36	2,80	4,27
В среднем по области	0,18	0,86	2,80	3,84
<b>Могилевская область</b>				
В среднем по районам	0,10	0,61	3,72	4,43
г. Могилев	0,05	0,77	3,69	4,51
В среднем по области	0,10	0,62	3,71	4,43



Рисунок 1 — Структура эффективной дозы облучения населения районов Брестской, Гомельской и Могилевской областей



Рисунок 2 — Структура эффективной дозы облучения населения областных центров, наиболее загрязненных областей Беларуси

Средние годовые эффективные дозы облучения, полученные при проведении медицинских рентгенодиагностических процедур городским и сельским населением, на порядок величины выше доз, полученных за счет проживания на загрязненной чернобыльскими выпадениями территории.

Анализ эффективной дозы облучения сельского населения Брестской, Гомельской и Могилевской областей показывает, что в структуре дозы облучения ведущее место занимают природные источники ионизирующего излучения, — от 72 до 84 %, на втором месте медицинские источники ионизирующего излучения, их вклад изменяется от 14 до 26 %, чернобыльский компонент вносит всего 2–5 %.

В структуре дозы городских жителей эти соотношения имеют следующий вид: от ПИИИ — 63–82 %, от рентгенодиагностики — 17–35 %, от чернобыльского компонента — 1–3 %.

**Заключение**

Годовые эффективные дозы облучения населения 3-х наиболее загрязненных областей от основных ИИИ: природных, медицинской рентгенодиа-

гностики и чернобыльского загрязнения, — в среднем 3,5–4 мЗв/год. На основании проведенного статистического анализа по трем наиболее загрязненным областям Беларуси очевидно, что основной вклад в дозу облучения населения вносят природные источники ионизирующего излучения и медицинские рентгенодиагностические исследования. Вклад чернобыльского компонента относительно первых 2-х весьма незначителен и составляет 1–5 %.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Радиационная защита в медицинской рентгенологии / Р. В. Ставицкий [и др.]. — М.: Кабур, 1994. — 129 с.
2. Нормы радиационной безопасности (НРБ-2000). — Мн., 2000. — 146 с.
3. Проведение радиационно-гигиенического обследования жилых и общественных зданий: метод. рекомендации // Республиканские санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы / 2.6.2. Естественная радиоактивность / МУК РБ № 11-8-6-2002. — Мн., 2002. — 34 с.
4. Контроль доз облучения пациентов при рентгенодиагностических исследованиях (инструкция по применению) / Учреждение — разработчик: БЕЛМАПО. Г. В. Чиж, Ю. Ф. Полуйко. — Мн., 2001. — 19 с.
5. Оценка эффективной дозы внешнего и внутреннего облучения лиц, которые проживают на территории, подвергшейся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на ЧАЭС: методические указания, утв. Главным государственным врачом РБ 20.02.2003. — Мн., 2003. — 28 с.

Поступила 20.01.2012

УДК 378.14:378.661

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОБУЧЕНИЯ НА МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ В КОНТЕКСТЕ КОДЕКСА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ОБ ОБРАЗОВАНИИ**

А. Н. Лызиков, А. Л. Калинин, А. А. Козловский, Е. М. Бутенкова

Гомельский государственный медицинский университет

«Мы можем столько, сколько мы знаем.  
Tantum possumus, quantum scimus».

**Цель:** изучить возможности высшего, дополнительного и послевузовского образования по специальности «медико-диагностическое дело» в Гомельском государственном медицинском университете.

**Материал и методы.** Проанализированы профессиональные компетенции в соответствии со стандартом о высшем образовании I ступени по специальности «Медико-диагностическое дело» ОС РБ 79 01 04 – 2007 и сопоставлены с возможностями в результате обучения в магистратуре, клинической ординатуре и переподготовке для выпускников МДФ в соответствии с Общегосударственным классификатором Республики Беларусь (ОКРБ). Проведена оценка возможностей образования и пути его совершенствования в связи с введением в действие Кодекса Республики Беларусь об образовании.

**Результаты.** Стандарт четко формулирует возможность получения высшего медицинского образования по четырем специальностям диагностического профиля: клиническая лабораторная диагностика, выполнение лабораторных исследований в подразделениях лабораторной службы центров гигиены и эпидемиологии, лучевая, функциональная диагностика — и утверждает перечень знаний и умений врача по этим направлениям. Выпускник МДФ может продолжить образование на кафедрах с высокой потребностью в научно-педагогических работниках по специальностям магистратуры: «Анатомия человека», «Патофизиология, физиология», «Биохимия», «Микробиология, вирусология», «Гистология, цитология, клеточная биология», «Общественное здоровье и здравоохранение».

Клиническая ординатура позволяет получить дополнительное образование по всем специальностям в соответствии со стандартом.

На факультете осуществляется подготовка кадров высшей научной квалификации, выпускники по специальности «Медико-диагностическое дело» могут проходить обучение по 7 специальностям аспирантуры, открытым в университете: «Биохимия», «Физиология», «Патофизиология», «Анатомия», «Общественное здоровье и здравоохранение», «Клиническая лабораторная диагностика», «Паразитология».

**Заключение.** Обучение на факультете в целом соответствует принципу возможности непрерывного образования в соответствии с Кодексом РБ об образовании. Недостаточно клинических специальностей магистратуры (лучевая диагностика). По ряду направлений образования необходимо расширение возможностей прохождения интернатуры для медико-диагностического дела: функциональная диагностика, ультразвуковая диагностика, патологическая анатомия. Лучшие выпускники смогут продолжить обучение в аспирантуре по фундаментальным медицинским дисциплинам, а также по одной клинической специальности — клинической лабораторной диагностике.

**Ключевые слова:** медико-диагностический факультет, высшее, послевузовское, дополнительное образование.

OPTIMIZATION OF TRAINING AT THE FACULTY OF DIAGNOSTIC MEDICINE IN THE CONTEXT OF THE CODE ON EDUCATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS

A. N. Lyzikov, A. L. Kalinin, A. A. Kozlovsky, E. M. Butenkova

Gomel State Medical University

«We can as much as we know.  
Tantum possumus, quantum scimus».

**Objective:** to study the facilities of higher, further and postgraduate training in the specialty «Diagnostic Medicine» at Gomel State Medical University.

**Material and methods.** The professional competencies were analyzed in accordance with the standard on stage I of higher education in the specialty of Diagnostic Medicine OS RB 79 01 04 – 2007 and were compared with those as a result of training at Magistrature, Clinical Residency and retraining of the graduates of the Faculty of Diagnostic medicine (DMF) in accordance with the Common Classifier of the Republic of Belarus (CCRB). The educational opportunities and ways to improve the training were evaluated in connection with the introduction of the Code on Education of the Republic of Belarus.

**Results.** The Standard clearly formulates the potential of higher medical training in four specialties of diagnostic specialization: clinical laboratory diagnostics, performance of laboratory research at the departments of laboratory service in centers for hygiene and epidemiology, radiation and functional diagnostics and asserts the list of medical knowledge and skills of a physician in these areas. DMF graduates can continue their training at the departments with a high demand for scientifically-pedagogical workers in the following magistrature specialties: «Human anatomy», «Pathophysiology, Physiology», «Biochemistry», «Microbiology, virology», «Histology, cytology, cell biology», «Public health and health care».

The clinical residency makes it possible to receive additional education in all the specialties in accordance with the Standard.

The Faculty trains highly qualified scientific personnel, the graduates having specialized in Diagnostic Medicine get training in the field of seven postgraduate specialties available at the University: «Biochemistry», «Physiology», «Pathophysiology», «Anatomy», «Public health and health care», «Clinical Laboratory Diagnostics», «Parasitology».

**Conclusion.** The training at the Faculty as a whole corresponds to the principle of lifelong educational opportunities in accordance with the Code on Education of the Republic of Belarus. There are not such clinical specialties at the Magistrature as Radiation Diagnostics. Certain areas of training should obtain more potential for taking an internship in Diagnostic Medicine: functional diagnostics, ultrasound diagnosis, pathological anatomy. The best graduates will be able to continue their training at postgraduate school in the fundamental medical subjects, as well as in one clinical specialty, i.e. clinical laboratory diagnostics.



**Key words:** Faculty of Diagnostic Medicine, higher education, post-graduate education, additional training.

### **Введение**

Гомельскому государственному медицинскому университету в 2010 г. исполнилось 20 лет. И хотя с исторической точки зрения это относительно небольшой юбилей, но он очень важный, ведь в стране появился и уже хорошо зарекомендовал себя как центр медицинской науки вуз университетского типа. В данной работе рассматриваются вопросы подготовки специалистов на медико-диагностическом факультете в контексте современных тенденций в сфере образования в Республике Беларусь [1].

**История создания специальности в университете.** В ГомГМУ подготовка специалистов по специальности «медико-диагностическое дело» ведется относительно недавно, с 1996 г. В 2002 г. состоялся первый выпуск, а в 2011 г. — десятый. Специальность «медико-диагностическое дело» была отделена от специальности «лечебное дело», поскольку по существу является важнейшим направлением лечебной деятельности, требующим углубленного изучения диагностической составляющей лечебного процесса. Необходимость открытия специальности была обусловлена дефицитом врачей лабораторной диагностики в Гомельской области и в Республике Беларусь в целом. Так, в 2011 г. в учреждениях здравоохранения Гомельской области значительную часть должностей врачей лабораторной диагностики занимали специалисты с биологическим образованием.

Основная цель функционирования медико-диагностического факультета на современном этапе — подготовка специалистов диагностического профиля на основе современного стандарта и учебных планов высшего, послевузовского и дополнительного образования, позволяющих студентам и специалистам со стажем работы совершенствоваться на всех этапах образования, в том числе послевузовском образовании первой и второй ступени.

В последнее время правительством Республики Беларусь принят ряд важных решений в сфере образования.

**Болонский процесс.** Беларусь начала внедрять принципы, используемые в Болонском процессе, еще в 2002 г. Одним из самых значимых шагов, предпринятых Министерством образования в этом направлении, является введение двухступенчатой системы высшего образования. Тем не менее следует отметить, что ступени высшего образования в Беларуси продолжают отличаться от европейских. Так, в Европе высшее образование подразделяется на бакалавриат (4 года) и магистратуру (2 года). В Беларуси же такая система действует только в не-

скольких вузах. В остальных сохраняется система «пять лет (молодой специалист) плюс один год (магистр)».

В рамках исполнения условий Болонского соглашения в Беларуси были созданы специальные образовательные стандарты нового поколения. Кроме того, сейчас на завершающей стадии находится разработка университетских систем менеджмента качества и их сертификация международными агентствами [2].

Министерством образования Республики Беларусь 30 сентября 2010 г. издан приказ о межведомственной группе по осуществлению Болонских принципов в Беларуси. Он предусматривает не только создание и персональный состав рабочей группы, но и комплекс мероприятий как по процедуре включения страны в Болонский процесс, так и по реализации принципов Болонской декларации и коммюнике, принятых в ходе заседаний министров образования государств-участников Болонского процесса в период 1999–2010 гг., в системе высшего образования Республики Беларусь.

С самого начала, Болонский процесс был призван увеличить конкурентоспособность и привлекательность европейского высшего образования, способствовать мобильности студентов, облегчить трудоустройство за счет введения системы, позволяющей легко определить уровень и степень подготовки выпускников. Еще одной важной целью, которая была поставлена с самого начала, является обеспечение высокого качества обучающего процесса [3].

Присоединение Республики Беларусь к Европейскому пространству высшего образования — не одномоментное явление, а длительный процесс, сообщает А. И. Жук, первый заместитель министра образования. На первом этапе оно открывает дополнительные возможности для участия белорусских вузов в европейских проектах, а студентов и преподавателей — в академических обменах с университетами других стран. Мы с европейскими коллегами должны научиться выстраивать взаимно признаваемые образовательные программы высшего образования. Одновременно участие в Болонском процессе заставляет нас предъявлять более жесткие требования к национальной высшей школе, подтянуть к уровню ведущих университетов все вузы страны [4].

Министерство образования Беларуси выслало пакет документов, необходимых для вступления в Европейское пространство высшего образования, в Болонский секретариат 29 ноября 2011 г. [2].

**Кодекс Республики Беларусь об образовании** [5]. В его разделе «Высшее образова-

ние» сохраняются принципы и подходы, закрепленные в Законе Республики Беларусь «О высшем образовании». В их числе — двухступенчатая система высшего образования с подготовкой на I ступени специалиста, а на II ступени — магистра, что обеспечивает сохранение принципов массовости и элитности высшего образования. На II ступени (магистратура) обеспечиваются углубленная подготовка специалиста, формирование знаний, умений и навыков научно-педагогической и научно-исследовательской работы с присвоением степени магистра.

Высшее образование II ступени дает право на продолжение образования на уровне послевузовского образования и на трудоустройство по полученной специальности (направлению специальности, специализации) и присвоенной квалификации.

Послевузовское образование — уровень основного образования, направленный на развитие личности аспиранта, адъюнкта, докторанта, соискателя и реализацию их интеллектуального и творческого потенциала, формирование профессиональных навыков организации и проведения научных исследований, в том числе завершающийся присвоением научной квалификации «Исследователь». Предусмотрен новый документ об образовании — диплом исследователя, который будет выдаваться лицам, успешно закончившим обучение в аспирантуре.

В университете с 2010 г. введена система менеджмента качества, предполагающая высокий уровень образовательных услуг и качества подготовки специалистов. Основные принципы Болонского процесса и положения Кодекса Республики Беларусь об образовании согласуются с системой менеджмента качества, внедряющейся в университете.

**I ступень высшего образования на специальности «медико-диагностическое дело».** Согласно поручению Министерства здравоохранения Республики Беларусь, УО «Гомельский государственный медицинский университет» с 2008/2009 учебного года проводит апробацию нового образовательного стандарта по специальности 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело» со сроком обучения 5 лет. Проводимая в университете апробация Стандарта ОС РБ 79 01 04 – 2007 выявила ряд важных моментов.

Стандарт четко формулирует возможность получения высшего медицинского образования по четырем специальностям диагностического профиля: «Клиническая лабораторная диагностика», «Рентгенология», «Функциональная диагностика», «Ультразвуковая диагностика» — и утверждает перечень знаний и умений врача по этим направлениям.

Распределение студентов МДФ в 2009 г. осуществлялось по специальностям «врач лабора-

торной диагностики» и «врач лучевой диагностики», в 2010 г. — по специальностям «врач лабораторной диагностики» и «врач рентгенолог» (интернатуры по этим специальностям предусмотрены). Решение о распределении выпускников МДФ врачами лучевой диагностики и врачами-рентгенологами имело важное значение в формировании у студентов мотивации к изучению дисциплины «Лучевая диагностика». Наблюдалось увеличение до 40 % курсовых и дипломных работ студентов 5 и 6 курсов, посвященных данному предмету. Появились студенческие научные работы по рентгенологии и ультразвуковой диагностике заболеваний. Проведенный анализ тематики курсовых и дипломных работ показывает высокую заинтересованность в выполнении научных исследований в области патологической анатомии и судебной медицины.

Вопросы учебно-методического и научно-методического обеспечения подготовки специалистов рассматриваются на советах медико-диагностического факультета, советах университета. Согласно приказу Министерства образования РБ «Об учебно-методических объединениях по профилям (направлениям) образования, специальностям подготовки специалистов» №401 от 04.06.2010 г. ГомГМУ обеспечивает работу секции УМО по специальности «медико-диагностическое дело».

**II ступень высшего образования по специальности «медико-диагностическое дело».** Нормативными документами предусмотрено введение в системе высшего медицинского образования обучения в магистратуре. С 2011 г. началась подготовка магистров в ГомГМУ. Структура специальностей магистратуры в соответствии с ОКРБ в редакции 2009 г. представлена в таблице 1. Указаны специальности магистратуры, на которые могут поступать выпускники медико-диагностического факультета. Важно, что выпускник может продолжить образование на кафедрах с высокой потребностью в научно-педагогических работниках по специальностям магистратуры: «Анатомия человека», «Патофизиология, физиология», «Биохимия», «Микробиология, вирусология», «Гистология, цитология, клеточная биология», «Общественное здоровье и здравоохранение».

По клиническим специальностям для студентов медико-диагностического факультета ОКРБ предлагает гораздо меньше возможностей: «Клиническая лабораторная диагностика», «Патологическая анатомия», «Паразитология». На клиническую специальность «Патологическая анатомия» у выпускников факультета в настоящее время нет возможности поступить в связи с тем что они не распределяются в интернатуру «Патологическая анатомия» в соответствии с документами МЗ РБ. Проблематично и поступле-

ние выпускников МДФ в аспирантуру по специальности «Патологическая анатомия» по этой же причине. На наш взгляд, выпускники медико-диагностического факультета могут быть использованы в крупных патологоанатомических отделениях в качестве врачей-патологоанатомов, проводящих гистологические, иммуноморфологические исследования.

**Послевузовское образование.** Кодекс дает следующее определение: «послевузовское образование — уровень основного образования, направленный на развитие личности аспиранта, адъюнкта, докторанта, соискателя и реализацию их интеллектуального и творческого потенциала, формирование профессиональных навыков организации и проведения научных исследований, в том числе завершающийся присвоением научной квалификации «Исследователь».

Послевузовское образование включает в себя две ступени:

— аспирантура (адъюнктура) — I ступень послевузовского образования, направленная на подготовку специалистов, обладающих навыками планирования и самостоятельного проведения научных исследований, глубокими теоретическими знаниями, позволяющими подготовить квалификационную научную работу (диссертацию) на соискание ученой степени кандидата наук. На I ступени послевузовского образования реализуется образовательная программа аспирантуры (адъюнктуры), обеспечивающая получение научной квалификации «Исследователь»;

— докторантура — II ступень послевузовского образования, направленная на подготовку специалистов, обладающих навыками организации научно-исследовательской работы по новому направлению научных исследований или в развитие существующих актуальных направлений научных исследований,

ческого обобщения результатов научной деятельности, позволяющими подготовить квалификационную научную работу (диссертацию) на соискание ученой степени доктора наук. На II ступени послевузовского образования реализуется образовательная программа докторантуры.

Одной из важных задач, которые стоят перед медицинскими вузами, является укрепление кадрового потенциала кафедр, активизация подготовки кадров высшей научной квалификации [6]. На факультете осуществляется подготовка кадров высшей научной квалификации, выпускники по специальности «медико-диагностическое дело» могут проходить обучение по 7 специальностям аспирантуры, открытым в университете: «Биохимия», «Физиология», «Патофизиология», «Анатомия», «Общественное здоровье и здравоохранение», «Клиническая лабораторная диагностика», «Паразитология». По патологической физиологии в университете открыта докторантура. Представлены документы для открытия аспирантуры по двум специальностям: «Микробиология» и «Гистология». Анализ специальностей, открытых в университете, показывает, что для выпускников специальности «медико-диагностическое дело» имеются только «Клиническая лабораторная диагностика» и «Паразитология». В связи с отсутствием, согласно ОКРБ, возможности поступать на специальность магистратуры «Лучевая диагностика» и «Лучевая терапия» и аспирантуры по специальности «Лучевая диагностика» выпускник не может продолжать обучение на II ступени и послевузовском образовании по данным специальностям.

Нормативные документы дают возможность получать дополнительное образование по достаточно широкому спектру специальностей диагностического профиля.

Таблица 1 — Структура высшего, послевузовского и дополнительного образования по специальности «медико-диагностическое дело» в Гомельском государственном медицинском университете

Высшее образование		Интернатура	Дополнительное образование	Послевузовское образование
Специальность «медико-диагностическое дело» по стандарту, направления специализации	Магистратура, специальность по ОКРБ*			Клиническая ординатура
Клиническая лабораторная диагностика	Клиническая лабораторная диагностика	Клиническая лабораторная диагностика	Клиническая лабораторная диагностика	Клиническая лабораторная диагностика
	Общественное здоровье и здравоохранение	Валеология	—	Общественное здоровье и здравоохранение
Лучевая диагностика	—	Лучевая диагностика	Лучевая диагностика	—
	Судебная медицина Патанатомия	—	—	Судебная медицина Патанатомия

Научно-педагогическая деятельность	— Анатомия человека — Патолофизиология, физиология — Биохимия — Микробиология, вирусология — Гистология, цитология, клеточная биология			— Анатомия человека — Физиология — Биохимия — Патологическая физиология
Выполнение санитарно-гигиенических лабораторных исследований в центрах гигиены и эпидемиологии				
Ультразвуковая диагностика Функциональная диагностика	Паразитология		Ультразвуковая диагностика Функциональная диагностика	Паразитология

\*Специальности магистратуры, на которые могут поступать выпускники медико-диагностического факультета, согласно ОКРБ (включены в лицензию); \*переподготовка в БелМАПО; \*докторантура утверждена по специальности «патологическая физиология»

Дополнительное образование выпускников Клиническая ординатура является важной формой дополнительного образования. Университет может проводить обучение в клинической ординатуре по следующим специальностям диагностического профиля: «Клиническая лабораторная диагностика», «Функциональная диагностика», «Лучевая диагностика», «Ультразвуковая диагностика». Систематизированный указатель специальностей и квалификаций переподготовки кадров на базе высшего образования ОКРБ содержит информацию о специальностях, которые могут получить после переподготовки выпускники медико-диагностических факультетов по специальности «медико-диагностическое дело» после прохождения переподготовки в БелМАПО (таблица 2). Специальности, представленные в таблице, можно разделить на две группы. Первая — специальности, в которых используются различные методы лабораторных исследований в биологических и других материалах: клиническая лабораторная диагностика, бактериология, вирусология, санитарно-гигиенические

лабораторные исследования. Вторая группа — диагностические специальности с использованием в практической работе различных инструментальных методов и оборудования: лучевая диагностика, ультразвуковая диагностика, функциональная диагностика. Важно отметить, что специалисты первой группы целенаправленно готовятся на медико-диагностическом факультете и углубленно осваивают указанные дисциплины на 3–6 (5) курсе университета. Специальности второй группы также требуют расширенного усвоения дисциплин на I ступени образования. Краткосрочных курсов переподготовки специалистов-выпускникам лечебного и педиатрического факультетов недостаточно для приобретения необходимых знаний и умений врача соответствующей специальности. Можно сделать вывод, что по указанным в таблице 2 специальностям целесообразно проходить переподготовку преимущественно выпускникам специальности «медико-диагностическое дело», за исключением валеологии.

Таблица 2 — Специальности дополнительного образования (переподготовки) выпускников медико-диагностического факультета по специальности «медико-диагностическое дело», по данным ОКРБ

Код профиля, направления образования, группы специальностей или специальности основного образования, позволяющие претендовать на дополнительное образование	Наименование профиля, направления образования, группы специальностей, специальности	Наименование квалификации
79 01 01; 79 01 02; 79 01 03; 79 01 04; 79 01 06	Бактериология	Врач-бактериолог
79 01 01; 79 01 02; 79 01 03; 79 01 04; 79 01 05; 79 01 06; 79 01 07	Валеология	Врач-валеолог
79 01 01; 79 01 02; 79 01 03; 79 01 04; 79 01 06	Вирусология	Врач-вирусолог
79 01 03; 79 01 04, 79 01 06	Санитарно-гигиенические лабораторные исследования	Врач-лаборант
79 01 01; 79 01 02; 79 01 03; 79 01 04; 79 01 06	Клиническая лабораторная диагностика	Врач лабораторной диагностики
79 01 01; 79 01 02; 79 01 03; 79 01 04; 79 01 06	Паразитология	Врач-паразитолог
79 01 01; 79 01 02, 79 01 04	Лучевая диагностика	Врач лучевой диагностики
79 01 01; 79 01 02, 79 01 04	Ультразвуковая диагностика	Врач ультразвуковой диагностики

79 01 01; 79 01 02, 79 01 04	Функциональная диагностика	Врач функциональной диагностики
------------------------------	----------------------------	---------------------------------

**Выводы**

Выпускники медико-диагностических факультетов имеют достаточно широкие возможности образования в магистратуре, аспирантуре, интернатуре, клинической ординатуре и для переподготовки.

По ряду направлений образования необходимо расширить возможности прохождения интернатуры по медико-диагностическому делу: «Функциональная диагностика», «Ультразвуковая диагностика», «Патологическая анатомия».

Необходимо открытие специальностей аспирантуры по микробиологии и гистологии, цитологии, клеточной биологии, а также лучевой диагностике и лучевой терапии в связи с возможностью обучения выпускников по этим специальностям и потребностью в таких специалистах практического здравоохранения.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Медико-диагностический факультет: начало большого пути (к 20-летию образования Гомельского государственного медицинского университета) / А. Н. Лызикив [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 4(26). — С. 76–81.
2. Минобразования отправило заявку на присоединение к Болонскому процессу [Электронный ресурс]. — Режим доступа 03.12.2011: <http://telegraf.by/2011/12/minobrazovaniya-otpravilo-zayavku-na-prisoedinenie-k-bolonskomu-processu>.
3. Кислицын, К. Н. Болонский процесс как проект для Европы и России // Электронный журнал «Знание. Понимание. Умение». — 2010. — № 11. — Высшее образование для XXI в.
4. Высшее образование Республики Беларусь: от Болонского процесса к европейскому пространству высшего образования. Пресс — Бюлетэнь (снежань 2010 г.) А. И. Жук [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.minedu.unibel.by>.
5. Кодекс Республики Беларусь об образовании [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.tamby.info/kodeks/edu.htm>.
6. Основные направления усовершенствования подготовки студентов на медико-диагностическом факультете / А. Н. Лызикив [и др.] // Медицинское образование XXI в. / Сборник матер. V Международ. науч.-практ. конф. — Витебск: ВГМУ, 2009. — С. 232–236.

Поступила 09.12.2011

УДК 613.84-053.81

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У МОЛОДЕЖИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Л. П. Мамчиц, Н. В. Карташева

Гомельский государственный медицинский университет

Работа посвящена изучению современных проблем никотиновой зависимости среди молодежи, определению факторов, лежащих в основе ее формирования, а также разработке профилактических мероприятий, направленных на предупреждение распространения табакокурения среди молодого поколения. Результаты исследования позволили выявить группы риска среди молодежи по формированию аддиктивного поведения на табакокурение, установить причинно-следственные связи между курением и развитием патологий органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, показателями физического развития. Разработанный нами алгоритм позволил комплексно проанализировать степень аддиктивного поведения студенческой молодежи на этапе донозологической диагностики. В учреждениях здравоохранения указанный способ можно использовать для проведения профилактических мероприятий среди населения, при индивидуальной оценке поведенческих особенностей; при оценке эффективности оздоровительных и лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** табакокурение, аддикция, аддиктивное поведение, молодежь, распространение табакокурения, борьба с табакокурением.

## PRESENT-DAY PROBLEMS OF NICOTINE ADDICTION IN YOUNG PEOPLE AND WAYS OF THEIR SOLUTION

L. P. Mamchyts, N. V. Kartasheva

Gomel State Medical University

The work covers the present-day problems of nicotine addiction and the identification of the factors underlying its spread among young people and also the development of prophylactic measures aimed at the prevention against smoking in the young generation. The results of the study made it possible to detect risk youth groups by the formation of addictive behaviors on tobacco use, to establish a cause-effect relationship between smoking, development of respiratory and gastrointestinal pathology, and the indicators of physical development. We have developed an algorithm to give a complex analysis addictive behavior of students at the stage of prenosological diagnosis. The above mentioned method can be used in public care institutions to conduct routine inspections of the population, in the individual assessment of behavioral characteristics, and also to assess the effectiveness of health-improving and medical interventions.

**Key words:** smoking, addiction, addictive behavior, youth smoking prevalence, struggle against tobacco use.

Ухудшение показателей состояния здоровья современной молодежи определяет актуальность активного выявления неблагоприятных факторов, влияющих на формирование отклонений в состоянии их здоровья. Как известно, уровень здоровья людей на 50 % зависит от их образа жизни. ВОЗ рассматривает здоровье молодежи посредством основных индикаторов, включая табакокурение, которое является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности среди взрослого населения [2, 7].

В настоящее время табакокурение занимает первое место среди всех зависимостей от всевозможных веществ, в частности, и от наркотических [9]. Зависимость — такое состояние личности, при котором ее настроение, мысли, поведение, чувство комфорта и безопасности зависят от внешних условий. Она реализуется в виде аддиктивного поведения, которое выражается в стремлении к уходу от реальности путем изменения своего психического состояния через прием некоторых веществ, постоянной фиксации внимания на них, что сопровождается интенсивными эмоциями [1, 6, 8].

За последние 10 лет среди молодежи отмечается значительное увеличение числа дезадаптированных лиц, снижение годности юношей к военной службе, получению профессионального образования, труду, снижение уровня репродуктивного здоровья. Причины негативных тенденций в состоянии здоровья молодежи в значительной степени обусловлены высокой распространенностью поведенческих факторов риска [7]. Распространенность поведенческих факторов риска является важнейшим медико-социальным показателем, характеризующим состояние здоровья молодого поколения, а также характер и стереотипы поведения [3, 4].

Борьба с курением в молодом возрасте — составляющая часть убеждения в здоровом образе жизни, так как курение является серьезным фактором риска развития у человека в зрелом возрасте многих хронических неинфекционных заболеваний, которые не позволяют ему достичь своего акме в личностном и профессиональном развитии [9].

Изучение личностных и поведенческих особенностей и их влияния на статус курения является одним из наиболее перспективных и недостаточно разработанных направлений в системе мер по снижению частоты курения среди молодого поколения [9].

### **Цель**

Изучение и оценка этапов формирования никотиновой зависимости среди молодежи, обоснование мер профилактики.

### **Материалы и методы исследования**

Объектом исследования были выпускники школ города Гомеля в количестве 237 человек

(из них 44,3 % юношей и 55,7 % девушек), студенты и учащиеся первых и вторых курсов Гомельского государственного медицинского университета и Гомельского государственного медицинского колледжа в количестве 144 человек (16 % опрошенных составили юноши и 84 % — девушки). Для оценки распространенности табакокурения и этапов формирования зависимости проведено анкетирование по специально разработанному нами опроснику. Объективные данные о состоянии здоровья всех респондентов, участвовавших в анкетировании, получены из медицинской документации.

Разработанный нами опросник комплексной экспресс-оценки степени выраженности аддиктивного поведения молодежи сопровождался шкалой балльной оценки. Исследования проводились последовательно в 2 этапа.

1 этап. Респонденту предлагалось ответить на ряд вопросов, которые включали оценку самочувствия, настроения, активности, аппетита, коммуникабельности и состояния сна после курения по трем критериям: ухудшение, улучшение, без изменений. Результаты опроса оформлялись в виде таблицы в абсолютных и экстенсивных показателях.

2 этап. По каждому вопросу за положительный ответ присваивался 1 балл. Для комплексной оценки выраженности действия табакокурения на характер поведения использовалась балльная шкала, которая позволяла охарактеризовать степень воздействия курения (слабая — 1–2 балла, умеренная — 3–4 балла, выраженная — 5–6 баллов).

Обработка данных проводилась с использованием общепринятых статистических методов и компьютерных программ «Microsoft® Office Excel», 2010, «Statistica», 6.0.

### **Результаты и обсуждение**

Согласно результатам проведенного анкетного опроса, доля курящих выпускников составила 20,3 %. Постоянно начали курить в 15 лет 50 % опрошенных, 33,3 % — в 14 лет, 11,1 % — в 13 лет, остальные в возрасте 16 лет и старше.

Пробовали курить 61,5 % опрошенных, из них 33,3 % стали курить постоянно. Впервые попробовали курить в 11–12 лет 25 % опрошенных, в 13 лет — 18,7 %, в 14 лет — 31,2 % школьников, в 15 лет и старше — 6,4 %. Причиной начала курения 40 % опрошенных указали любопытство, 13,3 % — желание расслабиться, 6,7 % курят по принуждению друзей, остальные указали другие причины. До 5 сигарет в день выкуривает 25 % респондентов, 68,7 % — от 5 до 10 сигарет в день, 6,3 % — более 10 сигарет.

Большинство респондентов (81,3 %) назвали основной причиной постоянного курения привычку, 12,7 % указали на снятие стресс-

са, остальные считают, что курение важно для общения, поддержания разговора.

Практически все респонденты считают курение вредным для здоровья. Из органов и си-

стем, на которые курение оказывает вредное влияние, большинство выпускников отметили легкие (68,7 %) (рисунок 1).

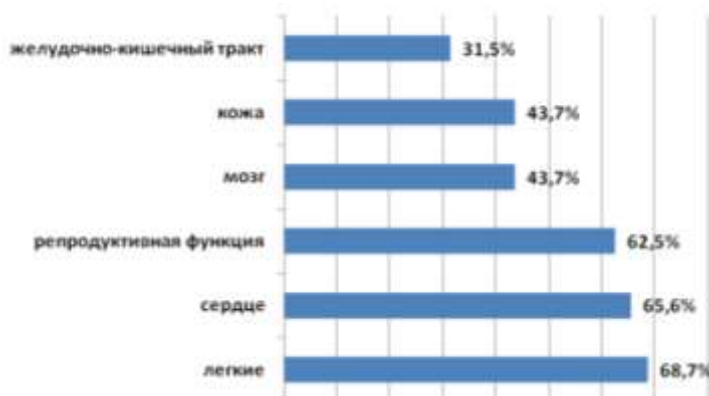


Рисунок 1 — Распределение ответов респондентов на вопрос «Как Вы считаете, на какие органы курение оказывает вредное воздействие?»

Среди заболеваний, которые могут развиваться при курении, на первое место выпускники поставили рак (87,0 %). 52,5 % опрошенных отметили бронхит, 30,3 % — гастрит, 28,8 % — трахеит, 19,5 % — инсульт, 15,0 % — инфаркт.

Большинство курящих выпускников (66,5 %) отметили, что нуждаются в получении дополнительной информации по проблемам курения

и его профилактике. Среди них больше девушек (58,3 %), чем юношей (41,7 %).

Респонденты предпочитают получать информацию о проблемах табакокурения из достоверных источников, в качестве которых они чаще указывали специальную медицинскую литературу, семинары, беседы и видеоматериалы. Популярным является получение информации из интернета (рисунок 2).

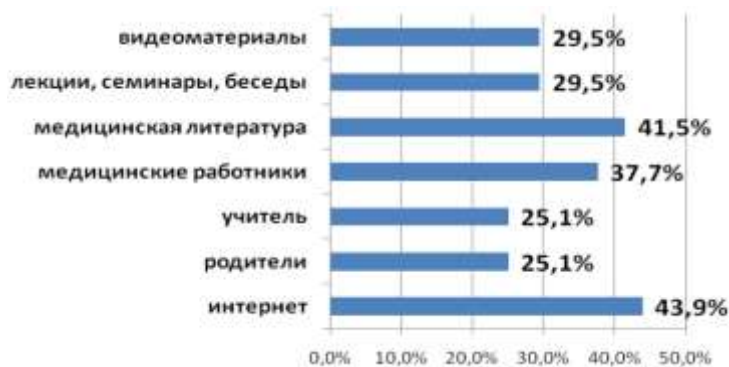


Рисунок 2 — Распределение используемых источников информации о вредном влиянии курения на организм

Результаты анкетирования свидетельствуют о высокой распространенности курения

среди близких лиц (особенно родителей) у регулярно курящих школьников (таблица 1).

Таблица 1 — Курение среди близких людей выпускников

Курящие близкие люди	Регулярно курящие выпускники					
	юноши (n = 106)		девушки (n = 131)		всего (n = 237)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отец	71	67,0	90	68,7	161	67,9
Мама	59	55,7	85	64,9	144	60,8
Брат	25	23,6	56	42,7	81	34,2
Сестра	50	47,2	64	48,9	114	48,1
Дедушка	49	46,2	43	32,8	92	38,8
Бабушка	25	23,6	39	29,8	64	27,0
Другие родственники	61	57,5	73	55,7	134	56,5

Лучший друг	45	42,5	48	36,6	93	39,2
Лучшая подруга	52	49,1	73	55,7	125	52,7

Чаще всего из близких лиц курят отец, мать, сестра, лучшая подруга и другие родственники (дяди, тети и т. д.). Причем все они находятся в постоянном окружении опрошенных школьников.

Табакокурение влияет, в первую очередь, на развитие и частоту как инфекционной, так и неинфекционной патологии верхних дыхательных путей.

Нами проанализировано распространение острых респираторных инфекций среди курящих и некурящих подростков (таблица 2).

Курящие подростки достоверно чаще, чем некурящие болеют ангинами (12,5 и 4,8 % соответственно), гриппом (18,7 и 4,8 %), пневмониями (4,2 %).

Одним из неблагоприятных последствий курения является формирование хронической патологии желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенными заболеваниями являются хронические гастриты, гастродуодениты и хронические дуодениты. Нами проведен сравнительный анализ распространения хронических гастритов среди курящей и некурящей молодежи (таблица 3).

Таблица 2 — Распространенность заболеваний органов дыхания среди курящих и некурящих (% опрошенных)

Заболевание	Некурящие		Курящие		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Грипп	9	4,8	9	18,7	18	7,6
Ангина	9	4,8	6	12,5	15	6,3
ОРВИ	171	90,4	31	64,6	202	85,3
Пневмония	—	—	2	4,2	2	0,8
Итого	189	100	48	100	237	100

Таблица 3 — Распространенность хронических гастритов среди курящих и некурящих

Курение	Число больных		Число здоровых		Сумма	
	абс.	%	абс.	%	а.	%
Да	9 (a)	18,7	39 (b)	81,3	48 (a + b)	20,3
Нет	9 (c)	4,8	180 (d)	95,2	189 (c + d)	79,7
Сумма	18 (a + c)	7,6	219 (b + d)	92,4	237 (n)	100

Значение Хи-квадрата составляет 8,04, что больше величины 3,84, значит с вероятностью 95 % можно утверждать, что между курением и развитием хронического гастрита имеется достоверная статистическая связь.

Одним из информативных показателей физического развития детей и подростков является определение индекса массы тела (ИМТ), который показывает уровень и гармоничность физического развития, позволяет оценить их состояние здоровье. По нашим данным, среди курящих отмечается больший удельный вес подростков с недостаточным ИМТ — менее 18,8 кг/м<sup>2</sup> (43,7 и 20,6 % соответственно) Недостаточный ИМТ является признаком белково-энергетической недостаточности организма, что приводит к снижению адаптационных возможностей, работоспособности, функциональным расстройствам нервной и сердечно-сосудистой систем, предрасположенности к

развитию инфекционных заболеваний и других патологических состояний.

Распространенность курения среди студентов и учащихся первых и вторых курсов высших и средних медицинских учреждений образования составила 44,4 %. Из них 29,7 % опрошенных составили юноши и 70,3 % — девушки.

В развитии никотинового аддиктивного поведения молодежи важную роль играет мотивация. Результаты опроса позволили сделать выводы о том, что среди студентов и учащихся преобладают атарактическая мотивация: стремление к курению с целью смягчить или устранить явления эмоционального дискомфорта, тревожности, сниженного настроения — и гедонистическая мотивация: стремление повысить настроение, получить кайф-эффект, удовольствие в широком смысле этого слова. Нами проанализировано изменение состояния организма после выкуривания сигареты по совокупности показате-



лей: самочувствие, настроение, активность, аппетит, коммуникабельность, сон.

У большинства курящих студентов и учащихся (от 51,5 до 82,8 %) все исследуемые по-

казатели психологического статуса после выкуривания сигареты остаются без изменения. У остальных они либо уменьшаются, либо ухудшаются (таблица 4).

Таблица 4 — Психоэмоциональный статус организма после выкуривания сигарет

Показатели	Ухудшается		Улучшается		Без изменений	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Самочувствие	27	42,2	4	6,3	33	51,5
Настроение	9	14,0	12	18,8	43	67,2
Активность	16	25,0	6	9,4	42	65,6
Аппетит	18	28,1	5	7,8	41	64,1
Коммуникабельность	5	7,8	6	9,4	53	82,8
Сон	10	15,6	7	10,9	47	73,5

Из числа тех, у кого самочувствие ухудшается, одновременно ухудшаются настроение — в 29,0 % случаях и активность — у 57,7 % респондентов. Среди респондентов, не отмеча-

ющих у себя изменений в самочувствии после выкуривания сигареты, в большинстве случаев курение не влияет на настроение и активность (88,5 и 91,4 % соответственно) (таблица 5).

Таблица 5 — Изменение настроения и активности на фоне изменения самочувствия

Самочувствие	Настроение						Активность					
	ухудшается		улучшается		без изменений		ухудшается		улучшается		без изменений	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ухудшается	9	29	7	22,6	15	48,4	15	57,7	4	15,4	7	26,9
Улучшается	—	—	2	40	3	60	—	—	1	20	4	80
Без изменений	1	2,9	3	8,6	31	88,5	1	2,9	2	5,7	32	91,4

Психологическая зависимость от курения строится на фиксации ощущения, что курение вызывает определенный желаемый эффект. К дифференцированным эффектам курения относят: повышение настроения, расслабление, кайф-эффект, стимуляцию воображения, уход в сферу мечтаний, отрыв от реальности, отрешенность.

Студенты и учащиеся, испытывающие улучшение психоэмоционального статуса после выкуривания сигареты, относятся к группе риска по формированию никотиновой зависимости и нуждаются в проведении с ними индивидуальной работы по коррекции стиля жизни. При проведении информационно-образовательной работы с ними важны распространение информации

о причинах, формах, последствиях табакокурения и пропаганда здоровья в стиле жизни.

Для большинства респондентов (73,9 %) характерна слабая степень выраженности аддиктивного поведения после выкуривания сигареты, умеренная степень зависимости отмечается у 26,1 % (таблица 6).

Ухудшение состояния здоровья разной степени выраженности после выкуривания сигареты отметили 32,8 % опрошенных студентов и учащихся, для 5,0 % из них характерно ухудшение психоэмоционального статуса по всем анализируемым показателям. С этим контингентом необходимо работать не только через убеждение, но и лечение.

Таблица 6 — Оценка степени выраженности воздействия курения на поведение студентов и учащихся

Степень выраженности	Характер поведения			
	Ухудшение		Улучшение	
	абс.	%	абс.	%
1–2 балла (слабая)	27	67,5	17	73,9
3–4 балла (умеренная)	11	27,5	6	26,1
5–6 баллов (выраженная зависимость)	2	5,0	—	—
Итого	40	100	23	100

1. Выявлена высокая распространенность табакокурения среди выпускников школ, студентов и учащихся первых и вторых курсов высших и средних медицинских учреждений образования (20,3 и 44,4 % соответственно).

2. Установлена причинно-следственная связь между курением и заболеваемостью верхних дыхательных путей, развитием хронических гастритов.

3. Для большинства студентов и учащихся характерна слабая и умеренная степень выраженности аддиктивного поведения после выкуривания сигареты.

4. Студенты и учащиеся, испытывающие улучшение психоэмоционального статуса после выкуривания сигареты, относятся к группе риска по формированию никотиновой зависимости.

5. Студенты и учащиеся с выраженной никотиновой зависимости нуждаются не только в профилактических мероприятиях, но и лечении.

Разработанный нами метод позволил комплексно проанализировать распространение табакокурения и степень аддиктивного поведения молодежи на этапе донозологической диагностики. В учреждениях здравоохранения указанный метод можно использовать для проведения профилактических мероприятий среди населения, при индивидуальной оценке поведенческих особенностей; при оценке эффективности оздоровитель-

ных и лечебных мероприятий. Целесообразно разрабатывать индивидуальные программы медико-профилактического воздействия для улучшения качества жизни молодежи.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Девиантность подростков: теория, методология, эмпирическая реальность // Я. Гилинский [и др.]. — СПб.: Медицинская пресса, 2001.

2. Кожевникова, Н. Г. Гигиенические аспекты образа жизни студентов-медиков высших учебных заведений в современных условиях / Н. Г. Кожевникова, В. А. Катаева // Гигиена и санитария. — 2011 — № 3. — С. 74–77.

3. Концепция профилактики злоупотребления психоактивными веществами в образовательной среде // Приложение 1. к приказу Минобразования России от 28.02.2000 № 619. — М., 2000.

4. Короленко, Ц. П. Социодинамическая психиатрия // Ц. П. Короленко, Н. В. Дмитриева. — М.: Академический проект, 2000.

5. Котова, М. Б. Факторы, связанные с подростковым курением / М. Б. Котова // I Конгресс Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья. — М.: НЦЗД РАМН, 2008. — 208 с.

6. Кулаков, С. А. Диагностика и психотерапия аддиктивного поведения у подростков / С. А. Кулаков. — М.: Фолиум, 1998.

7. Маркова, А. И. Отношение школьников к табакокурению: социально-гигиеническое исследование / А. И. Маркова, А. В. Ляхович, А. С. Лазовская // Гигиена и санитария. — 2011 — №3. — С. 69–74.

8. Менделевич, В. Д. Психология девиантного поведения / В. Д. Менделевич. — М.: МЕДпресс, 2001.

9. Онищенко, Г. Г. О мерах по снижению распространенности табачной зависимости / Г. Г. Онищенко, В. Ю. Смоленский // Гигиена и санитария. — 2011. — № 1. — С. 14–17.

Поступила 27.12.2011

УДК 616.71–007.234:616–001.5–07–084

## ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Г. Н. Романов, И. Г. Савастеева

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

**Цель:** определение значимых факторов риска развития низкотравматических перелома шейки бедренной кости и расчет относительных рисков развития данного осложнения у пациентов с остеопорозом.

**Материал и методы.** Для анализа использована база данных пациентов кабинета метаболических нарушений старше 50 лет, содержащая записи о клинико-эпидемиологических обследованиях 1760 человек. Для математического анализа использовались методы непараметрической и параметрической статистики. Данные представлены в формате Me (Q25 %; Q75 %). Для определения статистической значимости применяли критерий Манна-Уитни. Частота встречаемости осложнений анализировалась по  $\chi^2$ . Относительный риск и доверительный интервал рассчитан с помощью пакета SPSS, 13.0.

**Результаты.** Установлено, что у 1617 (91,9 % по обращаемости) пациентов имеется остеопороз, а у 109 (6,2 %) — остеопенический синдром. Латентный период наступления низкотравматического перелома шейки бедренной кости и средний возраст развития остеопороза составляет около 10 лет. У женщин старше 70 лет относительный риск перелома шейки бедра статистически определялся значимо выше и составил 2,25 (2,11÷4,42) по отношению к группе женщин в возрасте 50–70 лет. Относительный риск перелома шейки бедренной кости в группе мужчин с указанием в анамнезе на курение составил 1,24 (1,10÷3,11) и был статистически значимым. У женщин значимый относительный риск развития остеопороза установлен при наступлении менопаузы в возрасте до 45 лет и составил 2,76 (1,03÷7,80) или дисменореи в анамнезе — 2,65 (1,75÷5,99).

**Ключевые слова:** перелом шейки бедренной кости, остеопороз, относительный риск, факторы риска.

ASSESSMENT OF RISK FACTORS FREQUENCY AND THEIR IMPACT ON THE RELATIVE DEVELOPMENT RISK FOR OSTEOPOROTIC CERVICAL HIP FRACTURES

G. N. Romanov, I. G. Savasteyeva

## Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Objective:** to define significant risk factors for the development of low-traumatic cervical hip fractures and to calculate relative risks for the development of the given complication in patients with osteoporosis.

**Material and methods.** The database of the consulting room for metabolic disorders containing records about clinical epidemiological examinations of 1760 patients older 50 has been used for the analysis. The methods of parametrical and nonparametric statistics were used for the mathematical analysis. The data were presented in Me format (Q25 %; Q75 %). Mann-Whitney criterion was used to define the statistical importance. The frequency of the complications was analyzed on  $\chi^2$ . The relative risk and confidential interval were calculated by means of SPSS 13.0.

**Result.** It was established, that 1617 patients (91,9 % according to the appealability) detected osteoporosis and 109 (6,2 %) patients – osteopenic syndrome. The latent period for low-traumatic cervical hip fractures and development of osteoporosis made about 10 years. The relative risk of cervical hip fractures was statistically higher in women over 70 and made 2,25 (2,11÷4,42) in relation to the group of women aged from 50 to 70. The relative risk of hip fractures in the group of male smokers made up 1,24 (1,10÷3,11) and was statistically significant. As for women, the significant relative risk for the development of osteoporosis was established in the onset of menopause before 45 and made 2,76 (1,03÷7,80) or dysmenorrhea in the anamnesis 2,65 (1,75÷5,99).

**Key words:** cervical hip fractures, osteoporosis, relative risk, risk factors.

**Введение**

Проблеме остеопороза уделяют большое внимание во многих странах мира в связи с высокой распространенностью заболевания и его тяжелыми последствиями. Остеопороз в настоящее время является одной из основных причин развития переломов и относится к числу заболеваний, приводящих к осложнениям, снижающим качество жизни, инвалидности, увеличению смертности, особенно у пожилых людей. На сегодняшний день не определены условия наступления исхода заболевания в виде низкотравматического перелома шейки бедренной кости [1]. В связи с ежегодным увеличением доли лиц пожилого возраста остеопороз приобретает масштабы неинфекционной пандемии, что делает актуальной оценку значимости факторов риска в возникновении остеопоротических переломов [1–3].

В качестве вероятных факторов риска, приводящих к развитию перелома, по данным литературных источников, выделяются семейный анамнез низкотравматических переломов, низкую физическую активность, прием глюкокортикоидов, низкую массу тела, курение, злоупотребление алкоголем, предшествующие остеопоротические переломы, предрасположенность к падениям, раннюю менопаузу у женщин [4, 5].

**Цель**

Определение значимых факторов риска развития низкотравматических перелома шейки бедренной кости и расчет относительных рисков развития данного осложнения у пациентов с остеопорозом.

**Материалы и методы исследования**

Методы исследования включали:

— эпидемиологические — оценка по возрастной структуре и динамики количества переломов шейки бедренной кости у населения Гомельского района;

— клинические — клиничко-анамнестические предикторы низкотравматических переломов.

Работа проводилась согласно дизайну исследования, разработанному в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», включающему ряд этапов. На начальном проведено анализ вызовов бригад скорой медицинской помощи за 2007–2010 гг. по г. Гомелю и Гомельскому району. В качестве ключевого поля поиска и отбора использована фраза «перелом бедра», которая является обязательной в базе данных вызовов. На втором этапе методом сплошной выборки изучены статистические карты из стационара (форма №066/у-07) учреждений здравоохранения, куда были доставлены пациенты бригадами скорой помощи. Область поиска включала разделы: «Основной клинический диагноз» и «Сопутствующий диагноз» с кодом S72 по МКБ-10. Верификация диагнозов проведена по медицинской карте стационарного пациента (форма №003/у-07). На третьем этапе использована база данных пациентов кабинета метаболических нарушений, составленная по разработанной нами анкете. Она включала поля о локализации и сроке низкотравматического перелома (если он имелся), о наличии низкотравматического перелома у родственников 1-й линии родства, информацию о наличии факторов риска (особенностей питания, характере физической активности, интенсивности инсоляции) у обследуемого пациента, сопутствующих заболеваниях, не оказывающих прямого влияния на состояние минеральной плотности костной ткани, о регулярности употребления медикаментов для лечения сопутствующей патологии.

Для математического анализа использовались методы непараметрической статистики. Данные представлены в формате Me (Q25 %; Q75 %). Для определения статистической значимости использован критерий Манна-Уитни.

Частота встречаемости осложнений анализировалась по  $\chi^2$ .

Относительный риск рассчитывался через отношение шансов (OR) и определялся с помощью 4-польных таблиц (рисунок 1).

<b>A</b> (абсолютное значение выявленной патологии в опытной группе)	<b>B</b> (количество обследованных в опытной группе — A)
<b>C</b> (абсолютное значение выявленной патологии в контрольной группе)	<b>D</b> (количество обследованных в контрольной группе — B)

Рисунок 1 — Схема 4-польной таблицы

$$(OR) = A \times D / B \times C \quad (1)$$

Доверительный интервал (ДИ) вычислялся по формуле:

$$e^{OR \pm 1,96 \ln \sqrt{VAR}} \quad (2)$$

$$VAR = 1/A + 1/B + 1/C + 1/D \quad (3)$$

$$ДИ = e^{OR \pm 1,96 \ln \sqrt{VAR}} \quad (4)$$

**Результаты исследования**

В результате клинико-анамнестического исследования проанализирована база данных пациентов кабинета метаболических нарушений в возрасте старше 50 лет, содержащая записи о 1760 денситометрических обследовани-

ях. Установлено, что 1617 (91,9 % по обращаемости) пациентов имеют остеопороз, а 109 (6,2 %) — остеопенический синдром. Возраст обследованных пациентов составил 74,7 (63,0; 74,5) года и не имел значимых отличий у мужчин — 69,5 (61,0; 74,0] и женщин — 76,7 (65,0; 72,0] года. Среди обследованных пациентов проанализирована частота встречаемости низкотравматического перелома различных локализаций, в том числе и сочетанные переломы, которые были признаны низкотравматическими (таблица 1).

Таблица 1 — Случаи низкотравматических переломов у пациентов с различной степенью нарушения минерализации кости

Локализация перелома	Шейка бедра	Предплечье	Позвоночник	Сочетанные переломы
Остеопения (n = 109)	3	8	8	1
Остеопороз (n = 1617)	212	508	350	91

Из данных таблицы 1 видно, что не во всех случаях течение остеопороза осложняется развитием низкотравматического перелома. Кроме наличия остеопороза на развитие осложнений могут влиять различные факторы риска, связанные с

генетическими особенностями, питанием, а также с биомеханикой и частотой падений. На рисунке 2 представлена структура первичной заболеваемости переломами шейки бедренной кости и остеопорозом у населения в разрезе возрастных групп.

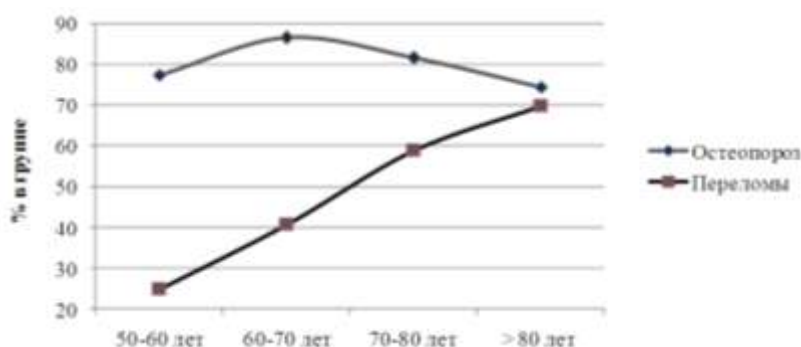


Рисунок 2 — Структура первичной заболеваемости переломами ШБК и остеопорозом у населения в разных возрастных группах

Следует отметить, что наибольшее число случаев выявленного остеопороза приходится на возраст 60 лет, а низкотравматических переломов — 70–80 и более 80 лет. Это свидетельствует о наличии латентного периода между развитием остеопороза, как заболевания и развитием его осложнений.

Для выявления и оценки факторов риска нами проведен углубленный эпидемиологиче-

ский анализ первичной заболеваемости переломами шейки бедра за период 2007–2010 гг. Статистически значимой динамики переломов шейки бедренной кости у населения в целом нет. Темп снижения за анализируемый период составил в целом у мужчин:  $-9,28$ ;  $b = -8,43$ ;  $p = 0,43$ , у женщин:  $-3,47$ ;  $b = -4,35$ ;  $p = 0,42$ . На фоне тенденции к снижению первичной заболеваемости переломами данной локализации

отмечено значимое снижение первичной заболеваемости в возрастной группе 50–54 года с темпом снижения:  $-25,36$ ;  $b = -8,97$ ;  $p = 0,04$ .

На рисунке 3 представлена структура первичной заболеваемости переломами шейки бедренной кости у населения в различных возрастных группах.

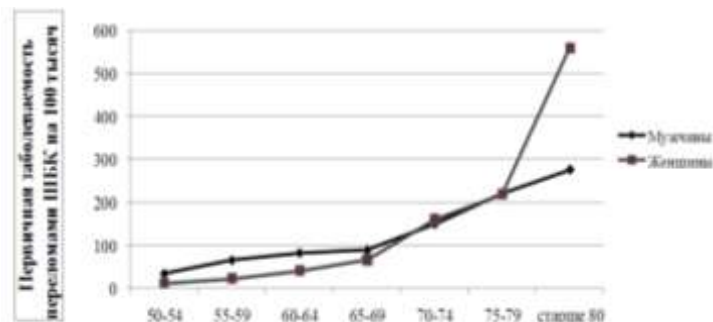


Рисунок 3 — Структура первичной заболеваемости переломами шейки бедренной кости у населения г. Гомеля и Гомельского района по возрастным группам

На основании данных результатов рассчитан относительный риск первичной заболеваемости переломами шейки бедренной кости в зависимости от возраста и пола. Началом отсчета взят возраст 70 лет, как точка пересечения динамической кривой для мужчин и женщин. У женщин в возрастной группе старше 70 лет относительный риск перелома шейки бедра составил  $2,25$  ( $2,11 \div 4,42$ ) и был статистически значимым, у мужчин он превысил 1, но не имел значимости.

Среди 200 пациентов с переломами шейки бедра проведен опрос для выявления факторов

риска развития низкотравматического перелома по разработанной нами анкете.

У женщин значимый относительный риск развития остеопороза установлен при наступлении менопаузы в возрасте до 45 лет и составил  $2,76$  ( $1,03 \div 7,80$ ) или дисменореи в анамнезе —  $2,65$  ( $1,75 \div 5,99$ ).

Проанализирована частота встречаемости различных факторов риска и относительный риск перелома шейки бедра при наличии переломов предплечья в анамнезе (перелом предплечья рассматривался как предиктор перелома ШБК), употреблении алкоголя и курении (таблица 2).

Таблица 2 — Частота встречаемости факторов риска у пациентов с переломами шейки бедренной кости

Анализируемый фактор риска	Основная группа n = 200		Группа сравнения n = 519		$\chi^2$	p
	частота встречаемости					
	абсолютное число случаев	%	абсолютное число случаев	%		
Перелом предплечья в анамнезе	18	9,0	117	22,5*	6,05	0,01
Перелом позвонков в анамнезе	21	10,5	12	2,3*	12,83	<0,01
Проживание в одиночестве	57	28,5	127	24,5	0,17	0,67
Частые падения	46	23,0	9	1,7*	61,65	<0,01
Курение	20	10,0	24	4,6*	4,04	0,04
Перенесенные заболевания						
Хронический бронхит	42	21,0	25	4,8*	23,03	<0,01
Ревматоидный артрит	29	14,5	46	8,9	2,81	0,09
Цирроз печени	1	0,5	3	0,6	0,23	0,60
Инсульт	5	2,5	15	2,9	3,71	0,07
Сахарный диабет	25	12,5	34	6,6	3,02	0,08
Злокачественные новообразования	9	4,5	37	7,1	0,53	0,46
Острый инфаркт миокарда	7	3,5	21	4,0	0,23	0,63
Хроническая почечная недостаточность	4	2,0	1	0,2*	5,56	0,02

\*  $p < 0,05$

Наличие низкотравматического перелома (как предплечья, так и позвонков) в анамнезе значимо чаще встречалось у пациентов с переломами шейки бедра. Они значимо чаще отмечали частые падения (чаще 1 раза в месяц). В группе пациентов с переломами шейки бедра из перенесенных заболеваний значимо чаще встречались хронический бронхит и хроническая почечная недостаточность.

Курение отметили 10 % пациентов, имеющих перелом шейки бедра. У курящих женщин

относительный риск перелома превысил 1.0, но не имел статистической значимости. У курящих мужчин установлен статистически значимый относительный риск перелома шейки бедра и составил 1,24 (1,10÷3,11).

В таблице 3 представлена частота встречаемости факторов риска развития перелома шейки бедренной кости в зависимости от частоты падения в анамнезе. Частыми падениями считалась их кратность более 1 раза в месяц.

Таблица 3 — Встречаемость факторов риска развития перелома шейки бедренной кости в зависимости от частоты падений

Анализируемый фактор риска, %	Частые падения в анамнезе, n = 39	Редкие падения в анамнезе, n = 161	$\chi^2$	p
Перелом произошел в помещении	34,4	33,6	0,20	0,656
Проживает в одиночестве	34,4*	16,8	4,92	0,027
Ранее были низкотравматические переломы	59,4	63,4	0,17	0,676
Плохое зрение	34,4*	11,5	10,10	0,002
Указание в анамнезе на артроз суставов нижних конечностей	53,1*	19,1	15,60	0,000
Курение в анамнезе	18,8*	4,6	7,60	0,006
Снижение роста за последние несколько лет	31,2	17,6	2,99	0,084
Лица мужского пола	31,2*	13,7	5,50	0,019

\* p < 0,05

Частые падения в анамнезе, как один из факторов риска развития перелома шейки бедра, значимо чаще встречаются у пациентов, проживающих в одиночестве (34,4 % против 16,8 % случаев частых падений в анамнезе среди пациентов, проживающих с семьей;  $\chi^2 = 4,92$ , p < 0,03), курящих мужчин (18,8 % против 4,6 % некурящих;  $\chi^2 = 7,6$ , p < 0,01), у пациентов с плохим зрением (34,4 % против 11,5 % случаев в группе с нормальным зрением;  $\chi^2 = 10,10$ ; p < 0,01) и имевших предшествующий артроз суставов нижних конечностей (53,1 % против 19,1 % случаев в группе без предшествующей патологии опорно-двигательного аппарата;  $\chi^2 = 15,60$ ; p < 0,01).

Статистически значимый относительный риск перелома шейки бедра при наличии перелома предплечья в анамнезе получен не был, однако у мужчин он был установлен при наличии переломов шейки бедра у их родственников 1-й линии родства и составил 1,83 (1,27÷4,88).

Нами также анализировалась сезонность наступления низкотравматического перелома. По результатам данного исследования выраженного сезонного пика переломов шейки бедра выявлено не было, что косвенно свидетельствует об отсутствии внешних факторов воздействия. Так, в 56,0 % случаев переломы произошли в помещении, что подтверждает остеопоротический характер наступления низкотравматических переломов шейки бедра и трудность их профилактики.

### Выводы

1. Интервал наступления низкотравматического перелома шейки бедренной кости и средний возраст развития остеопороза составляет около 10 лет, что свидетельствует о наличии латентного периода между началом заболевания и развитием его осложнений.

2. У женщин в возрастной группе старше 70 лет относительный риск перелома шейки бедра статистически значимо выше — 2,25 (2,11÷4,42) по отношению к группе женщин в возрасте 50–70 лет.

3. Относительный риск перелома шейки бедренной кости в группе мужчин с указанием в анамнезе на курение составил 1,24 (1,10÷3,11) и был статистически значимым.

4. У женщин значимый относительный риск развития остеопороза установлен при наступлении менопаузы в возрасте до 45 лет и составил 2,76 (1,03÷7,80) или дисменореи в анамнезе — 2,65 (1,75÷5,99).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лесняк, О. М. Социальные и экономические последствия предотвращенного остеопороза и возможные пути организации его профилактики / О. М. Лесняк // Тез. лекций и докл. III Рос. симп. по остеопорозу. — СПб., 2000. — С. 76–77.
2. Современные принципы диагностики, профилактики и лечения заболеваний костно-мышечной системы у людей разного возраста : сб. науч. тр. / В. В. Поворознюк [и др.]; под общ. ред. В. В. Поворознюка. — Киев : ВПЦ «Экспресс», 2008. — 276 с.
3. Руденко, Э. В. Остеопороз у мужчин / Э. В. Руденко // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных кадров : сб. науч. тр. : в 2-х т. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: А.Г. Мрочек, В.С. Камышников [и др.]. — Мн., 2002. — Т. 1. — С. 244–247.
4. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture / E. A. Chrischilles [et al.] // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 320–323.

УДК 613.955:613.2

**ПИТАНИЕ ШКОЛЬНИКОВ: ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ПУТИ РАЦИОНАЛИЗАЦИИ****Л. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова****Гомельский государственный медицинский университет**

**Цель:** изучение особенностей питания учащихся среднего школьного возраста г. Гомеля.

**Материалы и метод:** в исследовании приняло участие 426 детей в возрасте от 10 до 14 лет. Методом анкетирования был изучен рацион и режим питания. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS-13, SPSS-16 с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков.

**Результаты.** Установлено, что только 45,3 % респондентов придерживаются 3-4 разового питания, причем наименьший удельный вес таких детей был выявлен в седьмых классах (33,3 %,  $\chi^2 = 9,611$ ,  $p < 0,05$ ). Не завтракают 47,9 % детей. Употребляют пищу в одно время только 9 % детей. В 1,7 раз вырос удельный вес детей, питающихся по принципу «как придется» (с 19,0 до 32,6 %,  $r = 0,1$ ;  $p < 0,05$ ). Качественная характеристика рационов питания учащихся свидетельствует о ежедневном дефиците потребления молочных продуктов (53,2 %), мяса животных и птицы (74,2 %), колбасных изделий (64,1 %), морепродуктов (89,2 %), овощей (51,8 %), фруктов (46,7 %) и соков (58,7 %).

**Заключение.** Для улучшения питания школьников необходимо активно пропагандировать правила питания и организовывать доступное питание с использованием продуктов с повышенной пищевой и биологической ценностью.

Соблюдение режима питания при современном режиме обучения возможно при использовании новых форм обслуживания в школьных столовых.

**Ключевые слова:** здоровье, питание, школьник, рацион, режим питания.

**SCHOOLCHILDREN DIET: HYGIENIC EVALUATION AND WAYS OF ITS RATIONALIZATION****L. G. Soboleva, T. M. Sharshakova****Gomel State Medical University**

**Objective:** to study the diet peculiarities of school middle-aged children of Gomel.

**Materials and method:** 426 children aged from 10 to 14 took part in the investigation. Their diet and eating patterns were studied using the method of a questionnaire. The statistical data processing was carried out with the software package of application programs SPSS-13, SPSS-16 with the use of comparative evaluation of distributions by the row of accounting features.

**Results.** It has been established that only 45,3 % of the respondents have 3–4 meals a day and these children detect the least specific weight in their 7th form (33,3 %,  $\chi^2 = 9,611$ ,  $p < 0,05$ ). 47,9 % of the children do not breakfast. Only 9 % of the children have meals at the same time. The specific weight of the children who have meals disorderly has grown by 1,7 times (from 19 to 32,6 %,  $r = 0,1$ ;  $p < 0,05$ ). The quality characteristics of the children's diet indicates of daily deficient consumption of dairy products (53,2 %), meat, poultry (74,2 %), sausages (64,1 %), seafood (89,2 %), vegetables (51,8 %), fruit (46,7 %) and juice (58,7 %).

**Conclusion.** To improve the schoolchildren's diet, it is necessary to promote actively eutrophy and organize available meals with the use of foodstuffs of high nutritional and biological value. The observance of the dietary rules in the present conditions of learning is possible with the use of new forms of service in school canteens.

**Key words:** health, diet, schoolchild, dietary intake, eating patterns.

**Введение**

Донозологическая диагностика предполагает оценку питания как фактора, составляющего основу жизнедеятельности организма и обеспечения резистентности к агентам окружающей среды [4]. В многочисленных исследованиях установлено, что питание является основным фактором в обеспечении оптимального роста и развития организма, его работоспособности и адаптации к воздействию внеш-

них факторов, что в конечном итоге обеспечивает здоровье ребенка.

Рационы школьников имеют выраженную углеводную направленность, не содержат и половины необходимых для растущего организма количества белков, витаминов и минеральных веществ. Витаминный статус каждого четвертого ребенка можно оценить как полигиповитаминоз, только у 4,1 % обследованных школьников в целом достаточное витаминное обеспечение. Горя-

чее питание в белорусских школах получают 70 % учеников. Но «горячее» еще не означает «сбалансированное». Ежедневно пьют молоко и употребляют молочные продукты только 24,5 % учеников. 9 % школьников вообще их не употребляют, предпочитая молоку пиццу, «смажень», пирожок и тому подобный фаст-фуд [1, 2].

Неполноценное и несбалансированное питание наносит вред не только здоровью школьников, но и негативно отражается на всем образовательном процессе. Даже небольшие нарушения питания приводят к снижению вероятности оптимального развития и функциональных возможностей, что может проявиться в снижении социальной адаптации, обучаемости, спектру и срокам возникновения хронических заболеваний [3].

**Материалы и метод**

Исследование проводилось в 5–8 классах школ г. Гомеля. Выборочную совокупность составили 426 учащихся, из них 215 девочек и 211 мальчиков в возрасте от 10 до 14 лет. Методом анкетирования был изучен рацион и режим питания. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS-13, SPSS-16 с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков.

**Результаты и обсуждение**

Нарушение питания в период обучения в школе может привести к возникновению и прогрессированию заболеваний желудочно-кишечного тракта, органов кровообращения и кроветворения, изменениям со стороны эндокринной, иммунной, костно-мышечной систем,

различных отделов нервной системы, кожи и подкожной клетчатки, органа зрения [2]. Как известно, физиологически обоснованным режимом питания является 3–4-кратный прием пищи в одно и то же время в течение дня с интервалами не более 4–5 часов.

Важнейшей частью рационального питания является режим питания. Нами выявлены нарушения питания в режиме кратности, своевременности и качественной полноценности рациона. Согласно данным нашего исследования, кратность приема пищи 3–4 раза в сутки соблюдали 45,3 % респондентов, причем наименьший удельный вес таких детей был выявлен в седьмых классах (33,3 %,  $\chi^2 = 9,611$ ,  $p < 0,05$ ). Употребляли пищу в одно и то же время только 9,2 % детей среднего школьного возраста. Не завтракает 47,9 % опрошенных, хотя завтрак — это залог хорошего настроения, бодрости, высокой умственной активности ребенка на занятиях.

С 5 по 8 класс в 1,7 раз вырос удельный вес детей, питающихся по принципу «как придется» (с 19 до 32,6 %;  $r = 0,1$ ,  $p < 0,05$ ), (таблица 1).

Источниками биологически ценных белков являются молоко и молочные продукты, яйца, мясо, рыба, печень. Однако нами было установлено, что ежедневное употребление молока и молочных продуктов учащимися 5–8 классов составляет 46,8 % (таблица 2).

Несколько раз в неделю употребляют молоко и молочные продукты 40,7 % детей, несколько раз в месяц — 7,5 % учащихся и не употребляют вообще — 4,9 % опрошенных.

Таблица 1 — Особенности питания школьников среднего школьного возраста (в %)

Особенности питания	5 класс, n = 84		6 класс, n = 117		7 класс, n = 87		8 класс, n = 138		Всего, n = 426	
	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.
Завтракают	57,1	56,0	56,4	64,1	48,3	48,3	47,8	50,7	52,1	54,9
Едят более 3 раз в сутки	56,0*	58,3	48,7	56,4	33,3	50,6	43,5	42,8	45,3	51,2
Принимают пищу в одно время	14,3	20,2	9,4	13,7	5,7	8,0	8,0	9,4	9,2	12,4
Едят не спеша, тщательно пережевывают пищу	42,9	54,8	37,6	58,1*	29,9	21,8	31,9	30,4	35,2	41,1
Питаются по принципу «как придется»	19,0	22,6	23,9	15,4	41,4*	36,8**	32,6	37,7	29,3	28,4

\* Различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,05$ ), \*\*различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,01$ )

Таблица 2 — Ежедневное употребление продуктов питания учащимися 5–8 классов (в %)

Продукты питания	5 класс, n = 84		6 класс, n = 117		7 класс, n = 87		8 класс, n = 138		Всего, n = 426	
	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.
Молоко, молочные продукты	53,6	44,4	47,0	51,3	43,0	43,7	44,9	46,4	46,8	46,7
Мясо животных и птицы	20,2	26,2*	23,1	16,2	27,6	26,4	30,4*	31,2	25,8	25,1
Морепродукты	9,5	10,7	10,3	9,4	16,1	4,6	8,7	8,7	10,8	8,5
Колбасные изделия	33,3	41,7	29,9	33,3	48,3*	34,5	34,8	33,3	35,9	35,2
Фрукты	53,6	67,9	52,1	61,5	58,6	60,9	50,7	50,0	53,3	58,9
Овощи	46,4	44,0	54,3	54,7	44,8	54,0	46,4	35,5	48,2	46,2
Кондитерские изделия	34,5	23,8	24,8	30,8	35,6	33,3	36,2	38,4	32,6	32,4



Чипсы	23,8*	13,1	17,1	16,2	10,3	12,6	10,9	15,9	15,0	14,8
Газированные напитки	35,7	23,8	27,4	23,1	25,3	17,2	20,3	20,3	26,3	21,1
Соки	46,4	54,8	44,4	43,6	43,7	34,5	34,1	42,8	41,3	43,7

\*Различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Только 25,8 % детей среднего школьного возраста ежедневно в свой рацион включают мясо животных и птицы (таблица 2). Вместе с тем, если наименьший удельный вес таких детей был выявлен в пятых классах (20,2 %), то в восьмых классах данный показатель составляет 30,4 % ( $\chi^2 = 27,663$ ,  $p < 0,05$ ). 54,7 % школьников употребляют мясо животных и птицы несколько раз в неделю, несколько раз в месяц — 16,7 % и не употребляют мяса животных и птицы — 3,8 % учащихся (таблица 3).

Установлено, что морепродукты каждый день употребляют только 10,8 % детей (таблица 2), несколько раз в неделю — 40 % и несколько раз в месяц — 39,1 %. 10,1 % учащихся 5–8 классов отметили, что не употребляют морепродукты.

Мы выявили тенденцию к снижению употребления школьниками мяса и увеличение потребления колбасных изделий. По употреблению колбасных изделий в среднем школьном возрасте также имеются статистически достоверные различия ( $\chi^2 = 18,914$ ,  $p < 0,05$ ). При этом больший удельный вес среди детей среднего школьного возраста, ежедневно потребляющих колбасные изделия, был выявлен в седьмых классах (48,3 %) (таблица 2). Употребляют колбасные изделия несколько раз в неделю 58,3 % детей пятых классов и 43,7 % — седьмых. Наибольший процент детей, употребляющих колбасные изделия несколько раз в месяц, был установлен в шестых классах (17,1 %), наименьший — в седьмых классах (4,6 %) (таблица 4).

Таблица 3 — Употребление мяса животных и птицы учащимися 5–8 классов (в %)

Мясо животных и птицы	5 класс, n = 84		6 класс, n = 117		7 класс, n = 87		8 класс, n = 138		Всего, n = 426	
	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.
Несколько раз в неделю	56,0	45,2	47,0	61,5	56,3	64,4*	59,4*	58,7	54,7	58,0
Несколько раз в месяц	16,7	23,8*	25,6*	20,5	16,1	9,2	9,4	9,4	16,7	15,3
Не употребляют	7,2*	4,8	4,3	1,7	0	0	0,7	0,7	3,8	1,6

\*Различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Таблица 4 — Употребление колбасных изделий учащимися 5–8 классов (в %)

Колбасные изделия	5 класс, n = 84		6 класс, n = 117		7 класс, n = 87		8 класс, n = 138		Всего, n = 426	
	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.
Несколько раз в неделю	58,3*	47,6	51,3	51,3	43,7	55,2	52,2	50,7	51,4	51,2
Несколько раз в месяц	8,3	8,3	17,1*	13,7	4,6	10,3	12,3	13,8	11,3	12,0
Не употребляют	0	2,4	1,7	1,7	3,4	0	0,7	2,2	1,4	1,6

\*Различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Более 50 % опрошенных детей употребляют фрукты каждый день, несколько раз в неделю — 39 %, несколько раз в месяц — 7,5 % детей.

У 48,2 % детей среднего школьного возраста в ежедневный рацион входят овощи (таблица 2). При этом 41,4 % учащихся употребляют овощи лишь несколько раз в неделю, а 9,4 % детей — несколько раз в месяц.

Соки ежедневно употребляют 41,3 % респондентов, 44,1 % детей — несколько раз в неделю. 13,8 % учащихся включают в свой рацион соки несколько раз в месяц.

Особенно нерационально школьники употребляют углеводы. Как показали наши исследования, 32,6 % учащихся каждый день употребляют кондитерские изделия и 26,3 % — газированные напитки. При этом чипсы каждый день употребляют 15 % опрошенных,

причем уровень потребления чипсов учащимися пятых классов достоверно выше, чем седьмых классов (соответственно, 23,8 и 10,3 %;  $\chi^2 = 18,593$ ,  $p < 0,05$ ). 43 % детей употребляют несколько раз в неделю кондитерские изделия, 40,1 % учащихся — чипсы (таблица 5), газированные напитки — 39,2 %. Несколько раз в месяц предпочитают употреблять кондитерские изделия 21,6 % опрошенных, чипсы — 31,5 %, газированные напитки — 29,6 %. Преобладание в пище детей углеводов может привести к различным заболеваниям (диабету, ожирению, снижению иммунитета, кариозности зубов и др.).

При анализе рационов детей среднего школьного возраста выявлен ежедневный дефицит потребления молочных продуктов, мяса животных и птицы, рыбы, овощей, фруктов и

соков у значительного числа опрошенных (рисунки 1). Недостаточное потребление этих продуктов питания обедняет рацион по содержанию белков, жиров, углеводов, витаминов и

минеральных веществ. Вместе с тем выявлена популярность таких продуктов, как колбасы, чипсы, продукты «фаст-фуд», сладкие газированные напитки, содержащие кофеин.

Таблица 5 — Употребление чипсов учащимися 5–8 классов (в %)

Чипсы	5 класс, n = 84		6 класс, n = 117		7 класс, n = 87		8 класс, n = 138		Всего, n = 426	
	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.
Несколько раз в неделю	32,1	42,9	42,7	30,8	49,4*	27,6	37,0	33,3	40,1	33,3
Несколько раз в месяц	26,2	25,0	26,5	40,2	28,7	43,7	40,6*	36,2	31,5	36,6
Не употребляют	17,9	19,0	13,7	12,8	11,5	16,1	11,6	14,5	13,4	15,3

\*Различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

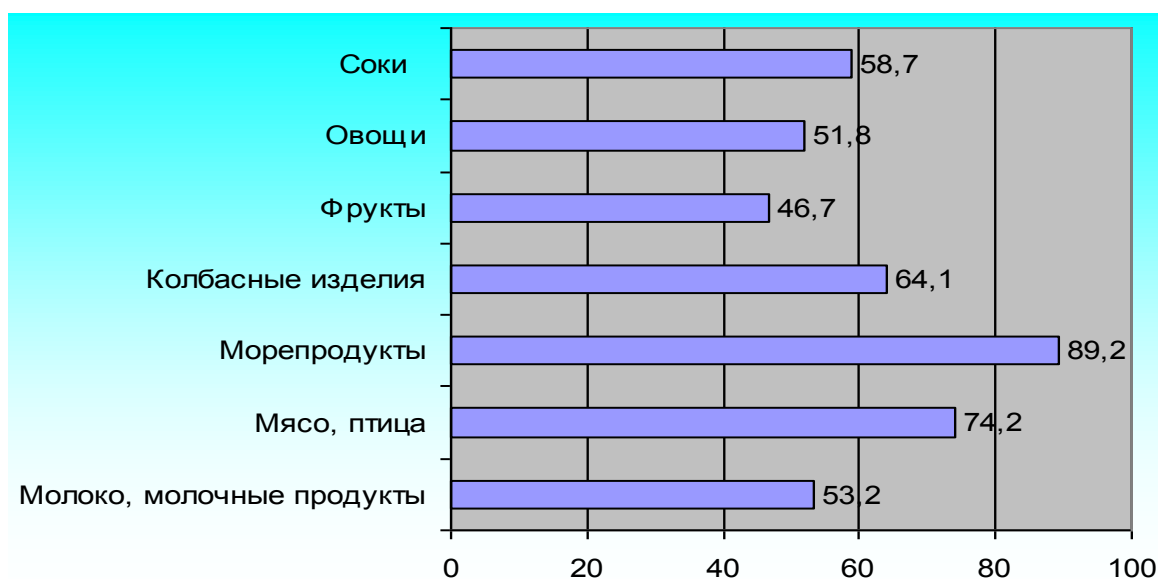


Рисунок 1 — Ежедневный дефицит потребления продуктов питания учащимися среднего школьного возраста (в %)

**Заключение**

Результаты анализа рационов и режима питания школьников показали несоответствие их физиологическим потребностям организма в пищевых веществах, что отражается на состоянии пищевого статуса и может отрицательно влиять на показатели здоровья и работоспособность. Было установлено:

1. 45,3 % респондентов придерживаются 3–4-разового питания, причем наименьший удельный вес таких детей был выявлен в седьмых классах (33,3 %,  $\chi^2 = 9,611$ ,  $p < 0,05$ ).
2. Не завтракают 47,9 % учащихся. Употребляют пищу в одно время только 9 % детей.
3. С 5 по 8 класс в 1,7 раз вырос удельный вес детей, питающихся по принципу «как придется» (с 19,0 до 32,6 %,  $r = 0,1$ ;  $p < 0,05$ ).
4. Качественная характеристика рационов питания детей свидетельствует о ежедневном дефиците потребления молочных продуктов (53,2 %), мяса животных и птицы (74,2 %), колбасных изде-

лий (64,1 %), морепродуктов (89,2 %), овощей (51,8 %), фруктов (46,7 %) и соков (58,7 %).

Для улучшения питания школьников необходимо активно пропагандировать правила питания и организовывать доступное питание с использованием продуктов с повышенной пищевой и биологической ценностью.

Необходима гигиеническая рационализация питания школьников с расширением ассортимента полноценных натуральных продуктов, увеличением количества свежих овощей и фруктов, молочных продуктов, а также блюд из рыбы и мяса.

Соблюдение режима питания при современном обучении возможно при использовании новых форм обслуживания в школьных столовых (гипоаллергенное меню, витаминный стол, стол «минутка», шведский стол).

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Давыдов, М. В российских школах не осталось здоровых выпускников / М. Давыдов // Информационный Центр Правительства Москвы [Электронный ресурс]. — 2011. — Режим доступа:

[http://www.school-city.by/index.php?option=com\\_content&task=view&id=9337&Itemid=3](http://www.school-city.by/index.php?option=com_content&task=view&id=9337&Itemid=3). — Дата доступа: 21.08.07.

2. Кучма, В. Р. Показатели здоровья детей и подростков в современной системе социально-гигиенического мониторинга / В. Р. Кучма // Гигиена и санитария. Сер. Мед. наук. — 2004. — № 6. — С. 14–16.

3. Максимова, Т. М. Физическое развитие детей в условиях формирования новой социальной структуры населения / Т. М. Максимова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. Сер. мед. наук. — 1998. — № 2. — С. 14–18.

4. Погожева, А. В. Современные взгляды на лечебное питание / А. В. Погожева, Б. С. Каганов // Клиническая медицина. — 2009. — № 1. — С. 4–13.

Поступила 29.12.2011

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 615.468.6:615.372:620.3-034.22

### ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА, МОДИФИЦИРОВАННОГО НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Б. О. Кабешев, Д. Н. Бонцевич, А. Ю. Васильков

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель  
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Россия

**Цель:** получение нового шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, обладающего антибактериальным эффектом, и изучение гемолитического эффекта в отношении эритроцитов человека и токсического воздействия на половые клетки крупного рогатого скота.

**Материал и методы.** В работе использовали капрон, модифицированный наночастицами серебра. Использовали методику определения гемолитического действия полимерных материалов «in vitro» и методику определения токсического воздействия вытяжек на сперматозоиды быка. Методика определения гемолитического действия полимерных материалов была воспроизведена в отношении вытяжек, полученных на 3 и 10 сутки экспозиции.

**Результаты.** Процент гемолиза во всех пробах составил менее 2, что позволяет сделать заключение об отсутствии гемолитического действия вытяжек. При исследовании действия вытяжек на сперматозоиды быка было выявлено значительное увеличение времени подвижности сперматозоидов в пробах как с 3-, так и с 10-суточной вытяжкой по сравнению с контрольными: 55, 45 и 32,5 минуты соответственно.

**Заключение.** Вытяжки из шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, не обладают гемолитическим действием и не оказывают токсического воздействия на половые клетки крупного рогатого скота.

**Ключевые слова:** наночастицы серебра, шовный материал, гемолиз, половые клетки быка, токсикология.

### STUDY OF TOXIC EFFECT ON SUTURE MATERIAL MODIFIED BY SILVER NANOPARTICLES

B. O. Kabeshev, D. N. Bontsevich, A. Yu. Vasilkov

Gomel State Medical University  
Moscow State University named after M. V. Lomonosov, Russia

**The aim of research:** to obtain new suture material modified by silver nanoparticles, which has an antibacterial effect, and to study the hemolytic effect on human erythrocytes and toxic effect on the germ cells of cattle.

**Material and methods.** Nylon modified by silver nanoparticles has been used in the research. The methods to determine the hemolytic effect of polymeric materials in vitro and the toxic effects of extracts on bull's sperm cells were used. The method to determine the hemolytic effect of polymeric materials was reproduced on the extracts obtained on the third and tenth days of the exposure.

**The results.** The hemolysis percentage in all the samples made up less than 2, which made it possible to draw a conclusion about the absence of hemolytic effect of the extracts. The investigation of the effect of the extracts on the bull's sperm cells revealed a significant increase in the time of sperm motility in the third- and tenth-day exposure samples compared with the control ones: 55, 45 and 32.5 minutes, respectively.

**Conclusion.** The extracts from the suture material modified by silver nanoparticles do not possess a hemolytic effect and do not exert a toxic impact on the germ cells of cattle.

**Key words:** silver nanoparticles, suture material, hemolysis, bull's germ cells, toxicology.

#### Введение

Основным способом соединения тканей в ходе любого хирургического вмешательства яв-

ляется сшивание, качество выполнения которого зависит от используемого шовного материала. В ряде случаев, когда нельзя полностью исключить

наличие в ране инфекции, необходимо не только сопоставить ткани, но и оказать бактерицидное действие на присутствующие в тканях микроорганизмы. Системное введение антибиотиков малоэффективно, в связи с чем становятся очень актуальными антибактериальные свойства шовного материала [1–6]. Общеизвестны антибактериальные свойства серебра. Сомнительно, что микроорганизмы способны вырабатывать к нему резистентность, так как его ионы атакуют большое количество разнообразных объектов в клетке. Повышенное внимание к серебру сегодня обусловлено появлением множества штаммов бактерий, устойчивых к современным антибактериальным препаратам.

В современном научном мире быстро развивается такое направление, как нанотехнологии. Нанотехнологии — это общий термин, применимый к исследованиям и инженерным разработкам, проводимым в наномасштабе, другими словами, на атомарном или молекулярном уровне. Повышенный интерес к наночастицам обусловлен их уникальными свойствами, позволяющими создавать на их основе новые материалы и устройства. Наночастицы серебра представляют собой один из наиболее распространенных и быстро занимающих свое место на рынке продукт индустрии нанотехнологий. Они уже широко используются в текстильной промышленности, известно их применение в изготовлении лакокрасочной продукции и даже в производстве хлеба [3, 7]. Доказано, что наночастицы серебра обладают выраженной антибактериальной активностью [8–11]. В этой связи возник интерес в производстве шовного материала, модифицированного наночастицами серебра.

Известно о токсических эффектах солей серебра в отношении печени, почек, крови. Однако в литературных источниках содержатся противоречивые данные о токсических свойствах веществ, в частности, серебра, в наноразмерном состоянии [12–15]. Учитывая возможную область применения шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, очевидна актуальность такого рода исследований. Существует множество методик, демонстрирующих токсическое влияние исследуемых материалов на клетки и ткани (клетки крови, половые клетки, клеточные культуры и т. п.)

### **Цель**

Изучение гемолитического эффекта в отношении эритроцитов человека и токсического воздействия на половые клетки крупного рогатого скота шовного материала на основе полиамида, модифицированного наночастицами серебра, полученного методом металло-парового синтеза.

### **Материалы и методы исследования**

Для исследования мы использовали капрон 3 метрического размера, условный номер 2/0 (производитель Волоть (РФ), ТУ 9432-001-

24648800-95), модифицированный наночастицами серебра. Суспензия наночастиц серебра получена путем металло-парового синтеза. Предварительно готовят изопропанол кипячением и перегонкой в атмосфере инертного газа, дегазируют в вакууме чередованием циклов «замораживание-размораживание», перед началом металло-парового синтеза колбу реактора с серебром охлаждают погружением в сосуд с жидким азотом, затем подают в колбу реактора изопропанол, выполняют металло-паровой синтез в вакууме не выше 10–4 мм рт. ст. в течение 2 часов, подачей инертного газа убирают вакуум, соконденсат наночастиц металла и изопропанола разогревают до температуры его плавления, пропитывают шовный материал полученным органозолем, удаляя его избыток сушкой в вакууме 10<sup>-1</sup> мм рт. ст.

Распределение размеров частиц серебра носит бимодальный характер и характеризуется средним размером 4 и 30 нм.

Вытяжку из шовного материала готовили в соответствии с методической и нормативной документацией для конкретной группы материалов, путем экспозиции 0,4 м исследуемого образца модифицированной нити в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 3 и 10 дней при постоянной температуре 37 °С.

Для исследования токсического воздействия вытяжек на эритроциты человека использовали методику определения гемолитического действия полимерных материалов «in vitro». Готовили 10 % взвесь эритроцитов. Для этого 5 мл эритроцитарной массы центрифугировали 10 минут при 900 об./мин, надосадочную жидкость отделяли, к осадку добавляли 8 мл изотонического натрия хлорида, содержимое взбалтывали и центрифугировали в том же режиме. Отмывание клеток повторяли дважды, при этом надосадочная жидкость не должна иметь признаков гемолиза. Для получения 10 % взвеси эритроцитов 1 мл осадка клеток смешивали с 9 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Следующим этапом было изготовление контрольной пробы и пробы со 100 % гемолизом. Контрольная проба: 0,5 мл 10 % взвеси эритроцитов и 5 мл 0,9 % раствора хлористого натрия. Проба со 100 % гемолизом: 0,5 мл 10 % взвеси эритроцитов и 5 мл дистиллированной воды. Происходит полное разрушение эритроцитов, что соответствует 100 % гемолизу. Контрольная проба и проба со 100 % гемолизом готовятся для каждого образца эритроцитарной взвеси.

Опытные пробы представляли собой смесь 5 мл вытяжки и 0,5 мл 10 % взвеси эритроцитов. Затем контрольные, опытные пробы и пробы со 100 % гемолизом ставили в термостат на 1 час при температуре 37 °С, после чего центрифугировали в течение 20 минут при 2000 об./мин. Надосадочная

жидкость отделялась, и проводилось исследование оптической плотности на фотоэлектроколориметре (КФК) при длине волны 640 нм против «холостой» пробы (вода). Толщина кюветы 1 см. Расчет процента гемолиза производили по формуле:

$$\% \text{ гемолиза} = \frac{E_{on} - E_k}{E_{100}} * 100$$

где:

$E_{on}$  — оптическая плотность опытной пробы;

$E_k$  — оптическая плотность контрольной пробы;

$E_{100}$  — оптическая плотность пробы со 100 % гемолизом.

Испытуемое изделие признается свободным от гемолитически действующих веществ, если процент гемолиза во всех опытных пробах не превышает 2.

Следующим этапом исследования явилось определение токсического воздействия вытяжек из шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, на половые клетки крупного рогатого скота. Принцип методики заключается в визуализации под микроскопом (Nikon Eclipse E200) двигательной активности сперматозоидов быка, подвергшихся воздействию вытяжек до полного прекращения их прямолинейно-поступательного движения. В качестве биологического объекта использовали гранулированную сперму быка по 0,1–0,2 г, замороженную в парах жидкого азота. Сперму получали на станции искусственного осеменения. Приготовление пробы спермы производили следующим образом: в четыре пробирки с 0,5 мл 0,9 % раствора хлористого натрия, расположенные на водяной бане при температуре 40 °С, длинным анатомическим пинцетом, охлажденным до температуры жидкого азота, извлекали гранулу спермы и помещали в нагретый раствор. В одной пробирке оттаивали только одну гранулу спермы. Сразу после оттаивания содержимое пробирок сливали в одну колбу и перемешивали, поучая маточный раствор. Из него брали 0,3 мл суспензии сперматозоидов и смешивали с 1 мл вытяжки из модифицированного шовного материала — опытная проба. Контрольная проба представляла собой смесь 0,3 мл суспензии сперматозоидов и 1 мл 0,9 % раствора хлористого натрия. Конечная концентрация сперматозоидов в образцах составляла 6–7 млн/мл. Все пробирки с контрольной и опытными пробами были помещены в водяную баню с температурой 40 °С в течение всего эксперимента. Глав-

ным критерием оценки функционального состояния сперматозоидов принимается длительность их движения. Оценка подвижности производится микроскопированием капли из опытных и контрольной проб каждые 10–15 минут. Время подвижности определяли как среднее между двумя измерениями, первое из которых регистрирует наличие хотя бы одной-двух поступательно-подвижных клеток, а второе — полное прекращение поступательного движения. Степень токсичности испытуемого раствора определяли по формуле:

$$T = \frac{\text{опыт.}}{\text{контр.}} * 100,$$

где:

$T$  — степень токсичности;

*опыт.* — время подвижности сперматозоидов в испытуемом растворе;

*контр.* — время подвижности сперматозоидов в контрольном растворе.

Эти методики относятся к экспресс-методам определения токсичности материалов и изделий медицинского назначения.

Данные исследований обрабатывали с использованием программного обеспечения для статистической обработки данных «Statistica», 6.0 с использованием t-test Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  и высокодостоверными при  $p < 0,01$ .  $P$  — показатель достоверности, вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий.

### Результаты

Методика определения гемолитического действия полимерных материалов «in vitro» была воспроизведена в отношении двух образцов вытяжек из модифицированного шовного материала, полученных на 3 и 10 сутки экспозиции, и эритроцитов крови человека. Были приготовлены по три опытных пробы, одна контрольная и одна проба со 100 % гемолизом для каждого образца вытяжки из шовного материала с наночастицами серебра. В ходе проведенных исследований оказалось, что оптическая плотность контрольной и опытных проб была практически одинакова в обоих образцах вытяжки. Следовательно, процент гемолиза, согласно формуле, стремился к нулю. Результаты теста сведены в таблицу 1, где пробы № 1 — пробы с 3-суточной вытяжкой, а пробы № 2 — пробы с вытяжкой после 10 суток экспозиции модифицированного шовного материала.

Таблица 1 — Оптическая плотность и процент гемолиза 10 % взвеси эритроцитов человека при взаимодействии с образцами вытяжек из шовного материала на основе полиамида, модифицированного наночастицами серебра

Проба	Оптическая плотность	Процент гемолиза, %
Проба со 100 % гемолизом №1	0,975	100
Контрольная проба № 1	0,021	—

Опытная проба № 1.1	0,03	0,92
Опытная проба № 1.2	0,022	0,1
Опытная проба № 1.3	0,029	0,8
Проба со 100 % гемолизом № 2	0,95	100
Контрольная проба № 2	0,024	—
Опытная проба № 2.1	0,027	0,3
Опытная проба № 2.2	0,031	0,7
Опытная проба № 2.3	0,029	0,5

Процент гемолиза опытных проб во всех образцах составил менее 2, что позволяет сделать заключение об отсутствии гемолитического действия 3- и 10-суточных вытяжек из шовного материала на основе полиамида, модифицированного наночастицами серебра, на эритроциты человека. Таким образом, могут быть проведены дальнейшие испытания токсических свойств вытяжек из модифицированного шовного материала.

Следующим этапом нашей работы стало исследование токсического воздействия 3- и 10-суточных вытяжек из шовного материала на основе полиамида, модифицированного нано-

частицами серебра, на половые клетки крупного рогатого скота. В результате проведенных исследований было выявлено значительное увеличение времени подвижности сперматозоидов крупного рогатого скота в опытных пробах как с 3-, так и с 10-суточной вытяжкой по сравнению с контрольными. Для каждой вытяжки были приготовлены по десять контрольных и опытных проб. Исходя из методики исследования, среднее время подвижности сперматозоидов в опытных и контрольных пробах, а также степень токсичности были идентичны в каждом из десяти повторений как для 3-, так и для 10-суточной вытяжек (таблица 2).

Таблица 2 — Время подвижности сперматозоидов опытных и контрольных проб, степень токсичности 3- и 10-суточных вытяжек шовного материала на основе полиамида, модифицированного наночастицами серебра

3-суточная вытяжка			10-суточная вытяжка		
t <sub>опыт.</sub> , мин	t <sub>контр.</sub> , мин	T, степень токсичности	t <sub>опыт.</sub> , мин	t <sub>контр.</sub> , мин	T, степень токсичности
55	32,5	169,23	45	32,5	138,46

Статистическая обработка с использованием t-test Стьюдента при  $\alpha$  0,01 показала достоверность различий степени токсичности вытяжек. 3-суточная вытяжка обладает менее выраженной токсичностью по сравнению с 10-суточной. Кроме того, достоверны различия времени подвижности сперматозоидов опытных и контрольных проб. И хотя методика относится к экспресс-методам и не доказывает отсутствие токсического эффекта в отношении тканей человека, результаты исследований позволяют сделать такое предположение и мотивируют на проведение современных дорогостоящих испытаний в отношении культур клеток и тканей организма человека.

Таким образом, в результате проведенных исследований мы можем сделать следующие **выводы**:

1. Вытяжки из шовного материала на основе полиамида, модифицированного наночастицами серебра, полученного методом металло-парового синтеза, не обладают гемолитическим действием в отношении 10 % взвеси эритроцитов человека. Причем, это свойство одинаково выражено как у 3-, так и 10-суточной вытяжки.

2. Вытяжки из шовного материала на основе полиамида, модифицированного наночастицами серебра, полученного методом металло-парового синтеза, не оказывают токсического воздействия на половые клетки крупного рогатого скота. Об этом свиде-

тельствует достоверное увеличение времени подвижности сперматозоидов быка в опытных пробах, по сравнению с контрольными как в случае с 3-суточной, так и 10-дневной вытяжкой. При этом, в случае с 3-суточной вытяжкой продолжительность подвижности сперматозоидов быка оказалась достоверно выше, чем с 10-дневной: 55 и 45 минут соответственно.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Абаев, Ю. К.* Раневая инфекция в хирургии / Ю. К. Абаев. — Мн.: Беларусь. — 2003. — 293 с.
2. *Байчоров, Э. Х.* Современный шовный материал, применяемый в хирургии / Э. Х. Байчоров, Л. М. Дубовой, А. Д. Пасечников // *Здоровье — системное качество человека: сб. ст.* — Ставрополь, 1999. — С. 328–334.
3. *Нанонаука и нанотехнология в производстве и материаловедении волоконных материалов и изделий / Б. А. Бузов [и др.]* // *Швейная промышленность.* — 2006. — № 4. — С. 46–47.
4. *Буянов, В. М.* Хирургический шов / В. М. Буянов, В. Н. Егив, О. А. Удотов. — М.: График Групп, 2000. — 93 с.
5. *Толстых, П. И.* Биологически активные перевязочные и хирургические шовные материалы / П. И. Толстых, В. К. Гостищев, А. Д. Вирник // *Хирургия.* — 1988. — № 4. — С. 3–8.
6. *Шотт, А. В.* Кишечный шов / А. В. Шотт, А. А. Запорожец, В. Ю. Клишневич. — Мн.: Беларусь, 1983. — 160 с.
7. Патент на изобретение № 2178029, Состав для придания антимикробных свойств текстильным материалам / В. Ю. Мишаков [и др.] // *Бюл.* № 1, от 10.01.2002.
8. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / R. Ahmad [et al.] // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine.* — 2007. — № 3. — P. 168–171.
9. Sonochemical coating of silver nanoparticles on textile fabrics (nylon, polyester and cotton) and their antibacterial activity / H. Perelstein [et al.] // *Nanotechnology.* — 2008. — № 19. — P. 1–6.
10. Chopra, I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? /

I. Chopra // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2007. — Vol 59. — P. 587–590.

11. Antibacterial Characterization of Silver Nanoparticles against E.Coli ATCC-15224 / M. Raffi [et al.] // J. Mater. Sci. Technol. — 2008. — Vol. 24. — № 2. — P. 192–196.

12. Глушкова, А. В. Нанотехнологии и нанотоксикология — взгляд на проблему / А. В. Глушкова, А. С. Радиков, В. П. Рембовский // Токсикологический вестник. — 2007. — № 6. — С. 4–8.

13. Измеров, Н. Ф. Нанотехнологии и наночастицы — состояние проблемы и задачи медицины труда / Н. Ф. Измеров, А. В. Ткач,

Л. А. Иванова // Медицина труда и промышленная экология. — 2007. — № 8. — С. 1–4.

14. Курляндский, Б. А. О нанотехнологии и связанных с нею токсикологических проблемах / Б. А. Курляндский // Токсикологический вестник. — 2007. — № 6. — С. 2–3.

15. Chen, X. Mini review. Nanosilver: A nanoparticle in medical application / X. Chen, H. J. Schluessener // Toxicology Letters. — 2008. — Vol. 176. — P. 1–12.

Поступила 15.12.2011

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

**Уважаемые коллеги!** С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных

скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются.** Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

#### **Уважаемые коллеги!**

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.



