

**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 (34)**  
**Октябрь-декабрь 2012**

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

*Главный редактор* Лызиков Анатолий Николаевич

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

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

*Адрес редакции:*

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

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

ответственный секретарь — 74-21-78

E-mail: onmi.ggmu@mail.ru

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

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

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Секретариат: С. А. Дробышевская

Редактор: Т. А. Соколова

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

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

Подписано в печать 18.12.2012. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,37. Тираж 200 экз. Заказ 394.

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

<b>В. В. Вершинин</b> Осложнения спинальной анестезии: профилактика и лечение (обзор литературы).....	7
<b>В. В. Аничкин, В. В. Мартынюк</b> Паразитарные болезни в Республике Беларусь и в Республике Йемен (обзор литературы).....	10
<b>Е. П. Науменко, И. Э. Адзерихо</b> Тканевая доплерография: принципы и возможности метода (обзор литературы).....	17
<b>М. Б. Парфенович</b> Вариантная анатомия почечных артерий (обзор литературы).....	23
<b>А. М. Юрковский</b> Есть ли патологический континуум при повреждениях подвздошно-поясничной связки? (обзор литературы).....	27
<b>Л. И. Краморева, Ю. И. Рожко</b> О перспективах развития оптической когерентной томографии (обзор литературы).....	32

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>Н. В. Василевич, Э. Н. Платошкин, Д. В. Запольский</b> Острые отравления алкоголем и суррогатами алкоголя в клинической практике врача на стационарном этапе лечения.....	38
<b>С. И. Вершинина, И. А. Новикова</b> Агрегационные свойства эритроцитов при хронических рецидивирующих инфекциях.....	44
<b>И. Г. Заборовский</b> Динамика структурно-функционального состояния макулы при лазерном лечении фокального диабетического макулярного отека.....	48
<b>А. А. Лызиков</b> Оценка эффективности аутовенозной реконструкции аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений.....	53
<b>Ю. В. Крылов, С. В. Малащенко, А. Ю. Крылов, О. В. Лесничая, Е. А. Яцукович, А. Т. Щастный</b> Периневральная лимфоидная инфильтрация при хроническом панкреатите, аденокарциноме поджелудочной железы и хроническом холецистите.....	57
<b>Л. В. Лагун, Д. В. Тапальский</b> Алгоритм рациональной антибактериальной терапии пиелонефритов и его микробиологическое обоснование.....	62
<b>А. А. Лызиков, С. Л. Ачинович</b> Сравнительная характеристика морфофункциональных свойств различных заменителей сосудов при включении в артериальный кровоток в условиях эксперимента.....	69
<b>Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко</b> Алгоритм дифференциальной диагностики наиболее распространенной органической и функциональной патологии кишечника.....	76
<b>М. С. Недосейкина, А. В. Мишин, Е. И. Барановская</b> Особенности морфологического строения последов у женщин с преждевременными родами.....	79
<b>И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, Н. П. Литвинко, О. В. Алейникова</b> Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей вторичного и <i>de novo</i> острого миелоидного лейкоза у детей.....	83

<b>А. И. Свирновский</b> Методология исследования лекарственной чувствительности лейкозных клеток .....	89
<b>А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, Э. А. Надыров, Е. В. Пестриков, О. М. Либуркин, А. А. Задорожнюк, И. Б. Тропашко, А. А. Силина, С. М. Мартыненко, А. В. Воропаева</b> Сравнительный анализ статуса метилирования 11 генов-супрессоров в ткани предстательной железы пациентов с доброкачественной патологией, раком предстательной железы и лиц без патологии .....	92
<b>Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко</b> Фекальный лактоферрин в выявлении колоректального рака на разных стадиях его развития .....	98
<b>Е. А. Слепцова, А. В. Величко, А. А. Гончар</b> Роль интраоперационного ультразвукового исследования в хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза .....	103
<b>Е. М. Шпадарук, Р. М. Смолякова, А. И. Шмак, Э. В. Макаревич</b> Оценка диагностической значимости молекулярно-генетических маркеров при аденокарциноме поджелудочной железы .....	107

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

<b>А. К. Довнар, А. В. Лысенкова</b> Радиохимические методы определения изотопов плутония и америция в объектах окружающей среды альфа-спектрометрией .....	111
<b>В. А. Игнатенко, А. В. Лысенкова, А. Л. Калинин, А. Л. Казуцик</b> ТБК-активные продукты перекисного окисления липидов эритроцитов в УЗ-поле и при наличии этанола .....	117
<b>А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев, А. Н. Кондрачук, С. Л. Ачинович, Б. Б. Осипов</b> Изучение миграции экзогенных мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте .....	122

### ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

<b>В. М. Василькевич, Л. В. Половинкин</b> Исследования строительно-интерьерных материалов на полимерной основе в аггравированных условиях моделирования .....	127
<b>Ю. Б. Запорованный</b> Медико-социальная характеристика пациентов с диагнозом «ВИЧ-инфекция» .....	131
<b>Л. В. Лицкевич, В. Б. Смычек, С. Н. Кравцова</b> Особенности клинического течения, критерии оценки реабилитационного потенциала, инвалидности и показания к определению временной нетрудоспособности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....	136
<b>С. Э. Загорский</b> Качество жизни детей старшего возраста и подростков с рефлюкс-эзофагитом .....	147

### СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<b>А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь, Д. В. Терешков</b> Острое нарушение мозгового кровообращения у больной хроническим вирусным гепатитом С (случай из клинической практики) .....	151
--	-----

## C O N T E N T S

## REVIEWS AND LECTURES

<b>V. V. Vershinin</b> Spinal anesthesia complications: prevention and treatment (literature review).....	7
<b>V. V. Anichkin, V. V. Martyniuk</b> Parasitogenic diseases in the Republic of Belarus and in the Republic of Yemen (literature review).....	10
<b>E. P. Naumenko, I. E. Adzeriho</b> Doppler tissue imaging: principles and possibilities of the method (literature review).....	17
<b>M. B. Parfenovich</b> Variant anatomy of renal artery (literature review).....	23
<b>A. M. Yurkovskiy</b> Is iliolumbar ligament pathology a continuum? (literature review).....	27
<b>L. I. Kramoreva, Yu. I. Rozhko</b> On perspectives for development of optical coherence tomography (literature review).....	32

## CLINICAL MEDICINE

<b>N. V. Vasilevich, E. N. Platoshkin, D. V. Zapolskiy</b> Acute poisonings with alcohol and its surrogates in clinical practice of a doctor at hospital.....	38
<b>S. I. Vershinina, I. A. Novikova</b> Aggregation features of erythrocytes in chronic recurrent infections.....	44
<b>I. H. Zaborovskiy</b> Dynamics of structural and functional state of maculae in laser treatment of focal diabetic macular edema.....	48
<b>A. A. Lyzikov</b> Assesment of efficiency of autovenous aortoiliac reconstruction in patients at high risk of infectious complications.....	53
<b>Yu. V. Krylov, S. V. Malashenko, A. Yu. Krylov, O. V. Lesnichaya, E. A. Yatsukovich, A. T. Shchastnyy</b> Perineural lymphoid infiltration in chronic pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma and chronic cholecystitis.....	57
<b>L. V. Lagun, D. V. Tapalskiy</b> Algorithm of rational antibacterial therapy of pyelonephritis and its microbiological basis.....	62
<b>A. A. Lyzikov, S. L. Achinovich</b> Comparative characteristics of the morphofunctional features of different vascular substitutes in experimental inclusion into the arterial blood flow.....	69
<b>E. I. Mikhaylova, N. V. Filipenko</b> Algorithm for differential diagnosis of the most prevalent organic and functional bowel pathology.....	76
<b>M. S. Nedoseykina, A. V. Mishin, E. I. Baranovskaya</b> Morphological structural features of placentas in women with preterm delivery.....	79
<b>I. P. Romashevskaya, N. N. Savva, N. P. Litvinko, O. V. Aleinikova</b> Comparative characteristics of clinical and laboratory features of secondary and <i>de novo</i> acute myeloid leukemia in children.....	83
<b>A. I. Svirnovskiy</b> Methodology for studies of drug sensitivity of leukemia cells.....	89

<i>E. A. Silin, V. N. Martinkov, E. A. Nadyrov, E. V. Pestrikov, O. M. Liburkin, A. A. Zadorozhnyuk, I. B. Tropashko, A. A. Silina, S. M. Martynenko, A. V. Voropayeva</i> Comparative analysis of methylation status of suppressor genes in the prostate gland tissue in patients with benign pathology, prostate cancer and in patients without pathology .....	92
<i>E. I. Mihaylova, N. V. Filipenko</i> Fecal lactoferrin in detection of colon cancer at various stages of its development .....	98
<i>E. A. Sleptsova, A. V. Velichko, A. A. Gonchar</i> The role of intraoperative ultrasonography in primary parathyroid surgery .....	103
<i>T. M. Shpadaruk, R. M. Smolyakova, A. I. Shmak, E. V. Makarevich</i> Evaluation of diagnostic significance of molecular-genetic markers in pancreatic adenocarcinoma.....	107

#### EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

<i>A. K. Dovnar, A. B. Lysenkova</i> Radiochemical methods for determination of plutonium and americium isotopes in environmental samples by alpha-spectrometry .....	111
<i>V. A. Ignatenko, A. V. Lysenkova, A. L. Kalinin, A. L. Kazuschyk</i> TBA-active products of lipid peroxidation in erythrocytes of ultrasonic field and in the presence of ethanol.....	117
<i>A. G. Skuratov, D. R. Petreniov, A. N. Kondrachuk, S. L. Achinovich, B. B. Osipov</i> Study of exogenous mesenchymal stem cell migration at experiment.....	122

#### PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

<i>V. M. Vasilkevich, L. V. Polovinkin</i> Studies of construction and interior polymer-based materials in aggravated modeling conditions .....	127
<i>Yu. B. Zaporovannyi</i> Medico-social characteristics of patients diagnosed as HIV-positive.....	131
<i>L. V. Litskevich, V. B. Smyczek, S. N. Kravtsova</i> Clinical course, the criteria for evaluation of the rehabilitation capacity, disability, and testimony to the definition of temporary disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease .....	136
<i>S. E. Zagorskiy</i> Quality of life in older children and adolescents with reflux-esophagitis.....	147

#### CLINICAL CASE

<i>A. M. Maybogin, M. K. Nedzved, D. V. Tereshkov</i> Acute disorder of brain blood circulation in a patient with chronic HCV-infection (clinical case).....	151
---	-----

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК: 616-089.5-032:611.829]-06-084

ОСЛОЖНЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
(обзор литературы)

В. В. Вершинин

Гомельский государственный медицинский университет

В данной статье проведено обобщение информации, касающейся механизмов возникновения гемодинамических осложнений при проведении спинальной анестезии. Представлены различные подходы к их профилактике и интенсивной терапии.

Ключевые слова: спинальная анестезия, гемодинамические осложнения, тонус вегетативной нервной системы.

SPINAL ANESTHESIA COMPLICATIONS: PREVENTION AND TREATMENT  
(literature review)

V. V. Vershinin

Gomel State Medical University

The present article summarizes the information regarding the mechanisms of arising hemodynamic complications during spinal anesthesia and determines different approaches to their prevention and intensive care.

Key words: spinal anesthesia, haemodynamic complications, tone of vegetative nervous system.

**Введение**

В последние годы все большую популярность получают методы регионарного обезбоживания, в частности, спинальная анестезия (СА) из-за более высокой безопасности для пациента в сравнении с методами общей анестезии [1–6].

Спинальная анестезия зарекомендовала себя как адекватный и надежный метод обезбоживания, так как отличается относительной простотой и доступностью, возможностью надежного и длительного блокирования болевых реакций, а также способностью вызывать мышечную релаксацию при оперативных вмешательствах на нижних этажах брюшной полости и нижних конечностях [7, 8].

Вместе с тем, как и любому другому способу обезбоживания, СА присущи определенные недостатки, побочные эффекты и осложнения. Повышение безопасности СА требует их тщательного анализа.

**Цель исследования**

Анализ и систематизация данных о различных осложнениях СА, методах их профилактики и лечения.

**Материалы исследования**

Публикации, содержащие актуальную информацию о лечении и методах профилактики различных осложнений СА.

**Результаты и обсуждение**

Спинальная анестезия — блокада всех видов чувствительности, которая достигается

введением местного анестетика в цереброспинальную жидкость (ликвор), заполняющую субарахноидальное пространство. СА является особым состоянием организма, имеющим свои закономерности, чем кардинально отличается от состояния общей анестезии [9].

Осложнениями спинальной анестезии являются такие функциональные отклонения, органические изменения или механические повреждения, которые возникают в связи с комплексом анестезиологического пособия и способны неизбежно или с высокой вероятностью причинить преходящий или стойкий ущерб здоровью пациента либо привести к летальному исходу [9].

Среди осложнений можно выделить три большие группы: расстройства кровообращения, нарушения дыхания и неврологические нарушения. Наиболее часто встречающиеся осложнения — гемодинамические. Причиной их является симпатическая блокада, степень и распространение которой невозможно предсказать. Клинические нарушения со стороны системы кровообращения при СА могут проявляться снижением АД вплоть до гипотонии, урежением ЧСС вплоть до брадикардии или остановкой сердца. При этом описанные реакции могут развиваться постепенно, а могут носить обвальный характер [10].

Проведение преинфузии, интраоперационной инфузионной терапии в режиме гиперволемической гемодилюции, использование по

показаниям эфедрина и атропина снижают вероятность развития гемодинамических нарушений, однако это относится лишь к случаям умеренного снижения АД и ЧСС [11].

Кроме того, до настоящего времени не существует единого мнения о том, что считать допустимой реакцией гемодинамики на СА, а что — осложнением. Единых критериев, что расценивать как брадикардию и гипотонию при СА, не выработано, и это затрудняет выбор тактики анестезиолога в операционной.

Артериальная гипотония является неотъемлемым компонентом течения СА, но при снижении АД более чем на 30 % от исходного, по некоторым литературным данным, должно расцениваться как осложнение [11]. Если гипотония вызывает выраженные нарушения кровообращения, то симптомы этого достаточно демонстративны: пациент начинает жаловаться на слабость, головокружение и тошноту. При усугублении гипотонии начинают прогрессировать признаки ишемии головного мозга: чувство дурноты, потемнение в глазах, рвота, угнетение сознания [2]. Поэтому важно использовать в качестве критерия не только фактические цифры АД, но и учитывать их динамику, клинические признаки и самочувствие пациента.

Брадикардия — второе по частоте гемодинамическое осложнение СА развивается у 9–13 % пациентов [11]. В настоящее время критерием брадикардии при СА считают урежение пульса — менее 50 уд./мин [11]. Известно, что верхний уровень симпатического блока всегда на 3–4 сегмента выше уровня сенсорного блока, поэтому у пациента с сенсорным блоком на уровне Т4 практически полностью окажутся заблокированы кардиальные ускоряющие волокна, идущие из сегментов Т1–Т4. Блокада этих волокон может вызвать выраженную брадиаритмию [1].

Однако более важное значение имеет снижение венозного возврата к сердцу и возрастание вагусного влияния на сердце, вызванные симпатической блокадой. Известно, что при низком уровне симпатического блока (ниже Т4) давление в правом предсердии может снизиться на 36 % от исходного, а при более высоком уровне блока — на 53 % [12]. На фоне сопутствующей гиповолемии эти эффекты будут еще более выраженными [1].

По мнению некоторых исследователей, снижение преднагрузки может активизировать рефлексы с механо- и барорецепторов верхней полой вены, предсердий и желудочков сердца, вызывающих неблагоприятную брадикардию, грозящую закончиться остановкой сердца [9].

Кроме того, массивная инфузия, направленная на оптимизацию давлений наполнения желудочков, далеко не всегда стабилизирует ситуацию.

Важное значение имеет предоперационное выявление факторов риска: исходная ЧСС < 60 уд./мин; прием  $\beta$ -блокаторов; возраст < 50 лет; удлиненный интервал PQ на ЭКГ.

Коррекция брадикардии общепринятая: введение атропина и эфедрина, иногда может потребоваться применение адреналина.

Снижение преднагрузки может вызвать не только классические вагусные симптомы (потливость, тошноту, потерю сознания), но и остановку сердечной деятельности. В связи с этим пациенты с исходно высоким тонусом вагуса должны быть отнесены к группе риска остановки сердечной деятельности во время СА.

Остановка сердца — редчайшее осложнение СА, она может развиваться на любом этапе анестезии как у пациентов с заболеваниями сердца, так и у совершенно здоровых пациентов и чаще всего связана с резким изменением положения тела.

Кроме того, причиной остановки сердца во время спинальной анестезии могут быть вазо-вагальные рефлексы. Повышение парасимпатического тонуса, или ваготония присутствует примерно у 7 % от всей популяции. У таких людей в анамнезе часто отмечаются вегетативные реакции на эмоциональный или психологический стресс: тошнота, обильное потоотделение, брадикардия, гипотония или даже синкопальные состояния. Если пациент с ваготонией подвергается эмоциональному стрессу во время проведения спинномозговой анестезии, даже транзиторное увеличение парасимпатического тонуса может вызвать остановку сердца [1, 15].

Как правило, если асистолию обнаруживают сразу и незамедлительно начинают проведение реанимационных мероприятий, то сердечная деятельность восстанавливается очень быстро.

Существует ряд ключевых мультицентровых исследований, которые определяют истинную картину такого осложнения СА, как асистолия [1, 3, 16, 17, 18]. Одно из наиболее известных было завершено во Франции в 1997 г. и включало анализ исходов 40640 спинальных анестезий, выполненных на протяжении 5 месяцев [2]. Исследование продемонстрировало крайне низкую частоту серьезных осложнений СА. В частности, остановка сердечной деятельности была отмечена в 0,06 % случаев. Анализ осложнений по данным более 500 тыс. пациентов, оперированных в условиях СА, показал, что частота остановки сердца варьирует от 0,04 до 1 случая на 10 тыс. анестезий [5]. Имеются также данные о 14 случаях остановки сердца на фоне спинномозговой анестезии у относительно сохраненных пациентов, подвергнутых малым операциям, половина из которых была моложе 30 лет, при этом летальность составила 40 % [1].



Снижение риска асистолии во время СА можно достичь посредством прежде всего тщательной оценки факторов риска и соответствующим подбором пациентов.

Отдельного упоминания заслуживает такое специфическое гемодинамическое осложнение СА, как вазо-вагальное синкопе. По своему механизму оно представляет собой своеобразную реакцию вегетативной нервной системы на эмоциональный стресс, связанный с операцией; но развившийся в условиях обширной симпатической блокады, что и обуславливает его катастрофичность [10].

Клиника вазо-вагального синкопе во время СА развивается в течение 1–2 минут. Появляется резкая слабость, головокружение, практически мгновенно присоединяются зевота, тошнота, позывы на рвоту и бледность кожных покровов. Объективно отмечается быстро прогрессирующее снижение АД и выраженная брадикардия. В дальнейшем происходит расширение зрачков и утрата сознания. Помощь должна оказываться немедленно и включать ручную вентиляцию 100 % кислородом, подъем нижних конечностей, введение атропина совместно с вазопрессорами либо адреналина. После восстановления гемодинамики операцию продолжают в условиях седации или поверхностного наркоза [9].

Стабильность гемодинамических реакций в условиях СА обеспечивается вегетативной нервной системой (ВНС). Традиционные анестезиологические методы обследования и интраоперационного мониторинга не всегда в полной мере дают возможность оценить индивидуальные особенности нейровегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [19]. Пониманию центральных и спинальных механизмов нейровегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы способствовало изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) при спинальной анестезии [20].

Значительное количество работ посвящено сравнительному анализу вегетотропных свойств различных средств для наркоза на основе изучения спектра ВСР. Гемодинамические эффекты и вегетотропные свойства наркотических препаратов тесно связаны. Доказано, что кетамин увеличивает мощность низкочастотного спектра, и следовательно, стимулирует симпатическую активность, а дормикум, фентанил, галотан и изофлюран снижают мощность всего спектра и низкочастотной составляющей, вызывая симпатическую депрессию [22].

В результате анализа изменений ВСР у пациентов под воздействием СА отмечена тенденция снижения симпатических и повышения парасимпатических влияний ВНС. При сравнении гемодинамических показателей выявлено, что воздействие симпатической блокады в ус-

ловиях СА вызывает депрессию основных гемодинамических параметров, но степень снижения АД и ЧСС значительно отличается у пациентов с различными видами вегетативного тонуса [11]. Поэтому исходная вегетативная «дисфункция» либо не сбалансированное фармакологическое воздействие на звенья ВНС могут привести к срыву адаптации в ответ на блокаду симпатических эфферентов, особенно в условиях СА, с развитием грубых гемодинамических нарушений. Таким образом, воздействие симпатической блокады у ваготоников может привести к симпатовагусному дисбалансу с появлением таких гемодинамических нарушений, как глубокая гипотония, тяжелая брадикардия и при несвоевременной медикаментозной коррекции вплоть до развития асистолии.

В этих случаях очень важно вовремя заметить и устранить брадикардию. Препаратом первой линии является атропин (0,4–0,6 мг), при необходимости — эфедрин (25–50 мг) и адреналин (0,2–0,3 мг) [23]. При глубокой гипотонии или асистолии препаратом выбора является адреналин. Низкий сосудистый тонус, вызванный спинномозговой анестезией, может свести на нет все попытки сердечно-легочной реанимации. Если лечебные мероприятия начаты своевременно, то прогноз, как правило, благоприятен [11].

С позиций патогенеза гипотонии, являющейся следствием десимпатизации сердца и обширных сосудистых регионов брюшной полости и нижних конечностей, наиболее целесообразно использовать смешанный адреномиметик эфедрин, который ликвидирует дефицит венозного возврата, устраняет брадикардию и оказывает положительное инотропное влияние [23, 24].

#### **Заключение**

Таким образом, эффективным методом профилактики гемодинамических нарушений в условиях СА является оптимизация анестезии в зависимости от состояния вегетативной нервной системы. Проведение предоперационной кардиоинтервалографии позволяет выявить пациентов с преобладанием парасимпатического типа вегетативного тонуса, которых необходимо относить к группе риска при проведении СА, требующей дополнительной предоперационной подготовки и изменения методики проведения анестезии.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Штабницкий, А. М. Регионарная анестезия — возвращение в будущее / А. М. Штабницкий // Материалы науч.-практ. конф. по актуальным проблемам регионарной анестезии. — М., 2001. — С. 35–41.
2. Auroy, Y. Serious complications related to regional anesthesia / Y. Auroy, P. Narchi, A. Messiah // Anesthesiology. — 1997. — Vol. 87. — P. 479–486.
3. Rawal, N. Combined spinal-epidural anaesthesia / N. Rawal // Curr Opin Anaesthesiol. — 2005. — Vol. 18(5). — P. 518–521.
4. Адекватность защиты больных от операционной травмы в условиях спинальной анестезии / А. М. Овечкин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 3. — С. 4–7.

5. *Aromaa, U.* Severe complications associated with epidural and spinal anaesthetics in Finland 1987–1993: a study based on patients insurance claims / *U. Aromaa, M. Lahdensuu, D. Cozanitis* // *Acta Anaesth. Scand.* — 1997. — Vol. 41. — P. 445–452.
6. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog / *S. Guzzetti* [et al.] // *Circ. Res.* — 1986. — Vol. 59. — P. 178–193.
7. *Пацук, А. Ю.* Регионарное обезболивание / *А. Ю. Пацук.* — М., 1987. — 160 с.
8. Местная анестезия / Под ред. М. Малроя; пер. с англ. — М., 2003. — 300 с.
9. *Шурыгин, И. А.* Спинномозговая анестезия при кесаревом сечении / *И. А. Шурыгин.* — СПб., 2004. — 193 с.
10. *Овечкин, А. М.* Осложнения спинальной анестезии: факторы риска, профилактика и лечение / *А. М. Овечкин, С. А. Осипов* // *Интенсивная терапия.* — 2005. — № 3. — С. 108–113.
11. *Павлюк, А. Л.* Гемодинамические осложнения нейроаксиальной анестезии / *А. Л. Павлюк, Б. К. Евсеев* // *Сибирский медицинский журнал* — 2009. — Т. 90, № 7. — С. 19–22.
12. Supraventricular Tachycardia in the Fetus — Report of a Case / *M. Salvatore* [et al.] // *Engl. J. Med.* — 1952. — Vol. 247. — P. 943–945.
13. *Лебединский, К. М.* Анестезия и системная гемодинамика: Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии / *К. М. Лебединский.* — СПб.: Человек, 2000. — 184 с.
14. *Шифман, Е. М.* Спинномозговая анестезия в акушерстве / *Е. М. Шифман, Г. В. Филиппович.* — Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. — 558 с.
15. *Осипов, С. А.* Безопасность эпидуральной и спинальной анестезии с точки зрения доказательной медицины / *С.А. Осипов, А. М. Овечкин;* под ред. *А. М. Овечкина, С. И. Ситкина* // *Регионарная анестезия и лечение боли.* — М.-Тверь: Триада, 2004. — С. 93–105.
16. Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability / *T. Komatsu* [et al.] // *Can. J. Anaesth.* — 1995. — Vol. 42, № 11. — P. 1003–1009.
17. Baroreflex control of heart rate during high thoracic epidural anaesthesia. A randomised clinical trial on anaesthetised humans / *A. Goertz* [et al.] // *Anaesthesia.* — 1992. — Vol. 47. — P. 984–987.
18. *Tarkkila, P.* Complications during spinal anesthesia: a prospective study / *P. Tarkkila, S. Kaukinen* // *Reg. Anesth.* — 1991. — Vol. 16. — P. 101–106.
19. *Калакутский, Л. И.* Аппаратно-программные средства анализа ритма сердца / *Л. И. Калакутский, В. Н. Конохов, Е. В. Молчков* // *Проблемы информатики.* — М., 1991. — С. 112–113.
20. *Pollard, J. B.* Cardiac arrest during spinal anesthesia: Common mechanisms and strategies for prevention / *J. B. Pollard* // *Anesth. and Analg.* — 2001. — Vol. 92. — P. 252–256.
21. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog / *S. Guzzetti* [et al.] // *Circ. Res.* — 1986. — Vol. 59. — P. 178–193.
22. *Kalkiuchi, M.* Reduction of blood loss during spinal surgery by epidural blockade under normotensive general anesthesia / *M. Kalkiuchi* // *Spine.* — 1997. — Vol. 22, № 8. — P. 889–894.
23. *Корячкин, В. А.* Спинномозговая и эпидуральная анестезия: пособие для врачей / *В. А. Корячкин.* — М., 1998. — 80 с.
24. *Kee, W.* Obstetric neuraxial anaesthesia: Which vasopressor should we be using? / *W. Kee, J. McKinlay, G. J. Lyons* // *Int. Obstet. Anesth.* — 2003. — Vol. 12. — P. 55–57.

Поступила 29.06.2012

УДК 616.99(476)(533)

**ПАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ  
И В РЕСПУБЛИКЕ ЙЕМЕН  
(обзор литературы)**

**В. В. Аничкин, В. В. Мартынюк**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Аскаридоз и эхинококкоз являются тяжелыми паразитарными заболеваниями. Аскаридоз выявляется у ¼ населения мира. Аскаридоз и эхинококкоз распространены в большинстве стран среднего Востоке, в Африке, Северной Америке, Новой Зеландии, Австралии, Северной Европе, в Индии, Турции. Представляет интерес сравнительный анализ заболеваемости наиболее распространенными формами паразитарных заболеваний, сопровождающихся развитием хирургических осложнений в эндемичных (Республика Беларусь) и эдемичных (Республика Йемен) странах, на основании которого возможно получение эталонных данных по определению тактики лечения хирургических осложнений паразитарных заболеваний органов брюшной полости. Актуальность темы обусловлена широкой распространенностью гельминтозов, в частности, аскаридоза кишечника в Республике Беларусь и в Республике Йемен, а также высокой частотой рецидивирования данной патологии.

С учетом того, что у 5–7 % от общего числа заболевших развиваются осложнения, требующие хирургического вмешательства, которые вследствие продолжения паразитирования гельминтов не всегда имеют благоприятные исходы, разработка новых сочетанных методов (хирургический и химиотерапевтический) лечения этой патологии является актуальной и имеет большую медико-социальную значимость.

Ключевые слова: аскаридоз, эхинококкоз, хирургическое лечение, альбендазол.

**PARASITOGENIC DISEASES IN THE REPUBLIC OF BELARUS  
AND IN THE REPUBLIC OF YEMEN  
(literature review)**

**V. V. Anichkin, V. V. Martyniuk**

**Gomel State Medical University**

Ascariasis and echinococcosis are severe parasitogenic diseases. The quarter of the whole world population is infected with ascariasis. Ascariasis and echinococcosis are widely spread in the Middle East, India, Africa, Northern America, New Zealand, Australia, Turkey and Northern Europe.

The comparative analysis of the most prevalent parasitogenic diseases followed by surgical complications is of great interest in non-endemic (Belarus) and endemic (Yemen) countries. This analysis results make it possible to receive reference data on tactics for surgery of parasitogenic diseases complications in abdominal cavity. The topicality of this problem is related to the prevalence of helminthiasis, in particular intestinal ascariasis in both Belarus and Yemen as well as the high frequency rate for recurrent cases of this pathology.

Taking into account the fact that 5–7 % of the patients with this diagnosis have complications requiring operation, which does not always have good effect because helminthes continue parasitizing, the elaboration of new combined treatment methods (surgical and chemiotherapeutic) for this pathology is urgent and has great medical and social importance.

**Key words:** echinococcosis, ascariasis, surgery, albendazol.

Паразитарное заболевание представляет собой патологический процесс в организме человека, в основе которого лежит воздействие самого паразита и продуктов его жизнедеятельности, с одной стороны, и различного рода ответные реакции организма, с другой, характеризующиеся строго специфической для данного вида паразита клинической картиной и осложнениями [1, 7, 12].

В настоящем обзоре приводятся паразитарные заболевания, вызывающие осложнения, основным методом лечения которых, является хирургический [4, 11, 15]. Интерес к этой проблеме определен, во-первых, потому, что паразитоносительство в нашей стране встречается нередко, во-вторых, в век интенсивных контактов между различными регионами и межконтинентального туризма, обмена специалистами, студентами от врача любой специальности по аналогии с онкологической требуется паразитологическая «настороженность», для чего необходимо всегда помнить о самом существовании паразитарных заболеваний, быть осведомленными об их зоографии, знать, с какими хирургическими проявлениями и осложнениями каждое из них связано [1, 7, 22].

Главная проблема в области паразитарных болезней — это их необычайно широкое распространение [1, 15], причины которого разнообразны.

Исходно в Беларуси гельминтозами страдало значительное количество населения. Так, уровень пораженности аскаридами в конце 50-х – начале 60-х годов превышал 40 %, а на отдельных территориях этот показатель составлял более 50 %. Кроме широкого распространения для прошлых лет характерной была очень высокая интенсивность инвазии, что нередко вызывало кишечную непроходимость, требующую хирургического вмешательства [25].

Гельминты, получившие массовое распространение (аскариды, власоглавы, острицы), в процессе эволюции приспособились к длительному нахождению в организме человека. Причем механизмы, обеспечивающие длительное пребывание гельминтов в организме человека, многообразны (большая продолжи-

тельность жизни паразита, близость его антигенов к антигенам человека, относительно невысокая вирулентность и т. д.) [12, 15].

С позиций геогельминтозов климат нашей страны относительно ровный: на всей территории температурные условия и влажность почвы (как важнейшие факторы в биологическом цикле развития геогельминтов) являются благоприятными для полного оборота инвазии [1, 7].

В последние годы сложилось определенное равновесие между эффективностью системы противогельминтозных мероприятий и способностью гельминтов восстанавливать свою численность [7, 12].

В течение года выявляют и подвергают оздоровлению определенное количество инвазированных, однако на следующий год вновь является почти такое же число людей, пораженных гельминтами [15].

#### **Заболееваемость гельминтозами населения Республики Беларусь**

Суммарная заболееваемость гельминтозами в 2011 г. снизилась по сравнению с предыдущим годом на 10,9 % и составила 190,66 на 100 тыс. человек.

Заболееваемость аскаридозом в 2011 г. по сравнению с 2010 г. снизилась на 16,0 % и составила 28,16 на 100 тыс. человек.

В 2011 г. в Беларуси выявлено 10 случаев заболевания эхинококкозом, но с учетом ускорения миграционных процессов прогнозируется значительный рост этой патологии [1, 7, 12].

Эхинококковые кисты у больных, как правило, диагностируют поздно и лечение в этих случаях оказывается малоэффективным [2]. В биологическом цикле при эхинококкозе важнейшую роль играют собаки. Однако в настоящее время практически нет обобщенных данных о масштабах распространения этой инвазии среди собак, что не позволяет проводить целенаправленные мероприятия по профилактике заболееваемости [15]. Основные показатели пораженности и заболееваемости гельминтозами населения Республики Беларусь представлены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1 — Суммарная заболеваемость гельминтозами в Республике Беларусь за 2010–2011 гг. (по данным ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 2010–2011 гг.)

Наименование областей	Выявлено инвазированных		Заболеваемость на 100 тыс. населения		% снижения (–) или роста (+) заболеваемости
	2011 г.	2010 г.	2011 г.	2010 г.	
г. Минск	1478	1896	78,63	102,04	– 22,9
Брестская	2598	2953	187,08	211,95	– 11,7
Витебская	2992	3222	243,9	258,08	– 5,5
Гомельская	3294	3783	229,75	263,39	– 12,7
Гродненская	1315	1607	123,84	150,75	– 17,8
Минская	3834	4363	269,7	302,74	– 10,9
Могилевская	2601	2585	239,26	237,49	+ 0,7
ИТОГО	18112	20409	190,66	214,12	– 10,9

Таблица 2 — Показатели пораженности и заболеваемости аскаридозом населения Республики Беларусь за 2010–2011 гг. (по данным ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 2010–2011 гг.)

Наименование областей	Годы	Обследовано населения	Выявлено инвазированных	% пораженности	Заболеваемость на 100 тыс. населения	% снижения (–) или роста (+) заболеваемости	
						заболеваемости	числа обследованных
г. Минск	2011	218869	292	0,13	15,53	– 34,4	+ 24,0
	2010	176419	440	0,25	23,68		
Брестская	2011	215060	193	0,09	13,89	– 32,8	+ 8,4
	2010	198267	288	0,15	20,67		
Витебская	2011	177821	1008	0,56	82,16	+ 6,1	+ 5,6
	2010	168291	966	0,57	77,38		
Гомельская	2011	197353	496	0,25	34,59	– 24,1	– 8,1
	2010	214830	654	0,30	45,53		
Гродненская	2011	128003	174	0,13	16,38	– 13,6	+ 22,6
	2010	104324	202	0,19	18,93		
Минская	2011	200981	295	0,14	20,75	– 9,0	+ 6,2
	2010	189091	369	0,20	25,60		
Могилевская	2011	148371	217	0,14	19,96	– 21,0	+ 15,2
	2010	128782	275	0,21	25,26		
ИТОГО	2011	1286458	2675	0,21	28,16	– 16,0	+ 9,0
	2010	1180004	3194	0,27	33,50		

Таблица 3 — Показатели заболеваемости населения Республики Беларусь эхинококкозом за 2010–2011 гг. (по данным ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 2010–2011 гг.)

Наименование областей	Эхинококкоз			
	абсолютное число		показатель на 100 тыс. населения	
	2011 г.	2010 г.	2011 г.	2010 г.
г. Минск	1	2	0,05	0,1
Брестская	3	3	0,21	0,21
Витебская	—	—	—	—
Гомельская	—	—	—	—
Гродненская	2	2	0,18	0,18
Минская	1	—	0,07	—
Могилевская	3	3	0,27	0,27
ИТОГО	10	10	0,1	0,1

### Заболеваемость гельминтозами населения республики Йемен

Исследования, проведенные в Республике Йемен, показали, что на фоне высокой пораженности населения гельминтозами у 20 % об-

следованных определяется аскаридоз. Средний показатель заболеваемости составил 2100 на 100 тыс. населения, что создает серьезную проблему для здравоохранения этой республики [8]. Примерно такое же положение существ-

вует и по эхинококкозу печени, заболеваемость которым в Йемене составляет 800 на 100 тыс. человек [8]. Нередко выявляются множественная инвазия и большая интенсивность заражения отдельными видами гельминтов. Указанные особенности пораженности стали основанием для предположения о наличии благоприятных условий как для развития яиц геогельминтов, так и для заражения жителей этой страны [8]. Учитывая, что помимо особенностей хозяйственной деятельности человека, его бытовых условий, привычек, а также санитарного состояния населенных пунктов, почвы и водоемов серьезное значение в распространении гельминтозов имеют климатические особенности местности, необходимо изучить возможность выживания и развития яиц гельминтов в горной зоне Республики Йемен, а также сезонные особенности заражения населения. До настоящего времени эти вопросы остаются неизученными [8].

#### **Жизненный цикл и развитие аскарид**

*Аскаридоз* — глистная инвазия, возбудителями которой являются аскариды (*Ascaris lumbricoides*), крупные раздельнополюе черви, паразитирующие в тонком кишечнике. Аскаридоз распространен повсеместно, за исключением тех стран, климат которых характеризуется очень низкими температурами. Считают, что в мире аскаридами заражено более 1 млрд. человек, а в тропических странах ими инвазировано более 50 % населения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) призвала все страны, где регистрируется аскаридоз, снизить уровень пораженности населения к 2010 г. на 80 % [1, 12, 15].

#### *Пути заражения*

Единственным источником возбудителей аскаридоза является больной человек, в кишечнике которого самка аскариды откладывает в сутки до 200 тыс. яиц. Выделившиеся в окружающую среду с испражнениями больного яйца гельминта при отсутствии благоустроенных туалетов и нарушении правил гигиены попадают на почву вокруг домов, территории дворов, огородов и садов. Их созревание (превращение в инвазионные) происходит на поверхности и в верхних слоях почвы при температуре 10–36 °С в течение 2–6 недель. Яйца аскарид отличаются устойчивостью к внешним воздействиям и могут оставаться жизнеспособными в почве на глубине 20 см до 7 лет. Если их развитие не завершилось осенью, то они дозревают и становятся инвазионными с повышением температуры весной. Заражение аскаридозом, как правило, происходит алиментарным путем, через загрязненные яйцами гельминта овощи, ягоды, фрукты, а также руки и предметы обихода, реже — при питье необеззараженной воды [12, 15].

#### *Развитие аскарид в организме человека*

При аскаридозе различают 2 стадии: раннюю — миграционную (до вторичного по-

дания личинок в кишечник) и позднюю — кишечную. Проглоченные человеком созревшие яйца аскарид попадают через желудок в кишечник, где из них выходят личинки. Они внедряются в слизистую оболочку стенки кишки и с током венозной крови достигают капилляров стенок легочных альвеол, проникают в них, а оттуда в мелкие бронхи. Движением ресничек мерцательного эпителия, выстилающего бронхи, личинки переносятся в полость рта, заглатываются со слюной и вновь оказываются в кишечнике, где из них развиваются взрослые аскариды. Миграция личинок продолжается 14–15 дней, в течение которых они успевают увеличиться в размере до 2–3 мм. Весь цикл развития аскариды — с момента заражения человека до появления в его испражнениях яиц паразитов — продолжается 10–12 недель [1, 15].

#### *Патогенез*

На ранней стадии заболевания основное патогенетическое действие аскарид обусловлено травмами различных тканей по пути миграции личинок. В местах перфорации личинками, а также при разрыве ими капилляров происходят многочисленные кровоизлияния, а в стенках кишечника и легких образуются эозинофильные инфильтраты. Кроме того, как личинки, так и взрослые аскариды выделяют при паразитировании продукты их метаболизма, сенсибилизирующие организм инвазированного человека. Поэтому зачастую у больных аскаридозом возникают крапивница, аллергия, приступы бронхиальной астмы. Продукты обмена гельминтов также оказывают токсическое воздействие на печень, нервную систему и кроветворение. У больных аскаридозом могут наблюдаться приступы эпилепсии, судороги, а анализ крови указывает на токсико-аллергический процесс. Взрослые паразиты могут перфорировать стенки кишечника и выходить в свободную брюшную полость. При этом возникает известное состояние «острого живота» с болями и развитием перитонита. При гиперинвазии аскариды могут свиваться в клубки, вызывая механическую непроходимость кишечника, которая обусловлена закрытием просвета кишечника клубком из аскарид или вследствие нарушения нервно-мышечной регуляции тонуса кишки. Частота кишечной непроходимости и осложнений, вызываемых миграцией аскарид, в США составляет 10–15 % всех случаев «острого живота» [25].

Гельминты могут двигаться парами или группами в любом направлении пищеварительного тракта с проникновением во внутренние органы, в том числе в желчные протоки и желчный пузырь, мочевой пузырь, влагалище и матку, что приводит к тяжелым осложнениям. Инвазия аскаридами нарушает иммуногенез и отя-

гощает течение как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний [23, 24, 25].

Аскаридоз вызывает следующие хирургические осложнения органов брюшной полости:

1. *Кишечная непроходимость*, ее спастическая и обтурационные формы, кроме того, возможно развитие инвагинации и заворота кишечника. Заворот кишечника при аскаридозе — наиболее тяжелый вид кишечной непроходимости, может сопровождаться перфорацией аскаридами кишечной стенки и перемещением их в свободную брюшную полость, в результате чего развивается перитонит, формируются абсцессы и кишечные свищи [25].

2. Аскаридозный аппендицит, при котором аскариды являются одним из этиологических факторов воспаления аппендикса вследствие повреждения гельминтами слизистой оболочки червеобразного отростка с последующим внедрением инфекции [1].

3. Аскаридоз желчных путей, особенно аскаридозные абсцессы печени, развивающиеся при попадании аскарид в желчевыводящие пути, и ведут к тяжелым осложнениям кишечного аскаридоза: обтурационной желтухе, холангиту, гнойным воспалительным процессам в желчном пузыре и паренхиме печени [23, 24].

Аскаридоз часто провоцирует резкое нарушение течения послеоперационного периода. Введение лекарственных препаратов, попадание в желудок больного ингаляционных и наркотических веществ, парез или паралич кишечника после оперативного вмешательства, особенно на органах брюшной полости, улучшают условия существования паразита, что, в свою очередь, способствует усилению моторной активности аскарид, которые выделяются с рвотой через рот после наркозного сна, причем часть из них может попадать в дыхательные пути с последующей острой асфиксией либо на операционном столе, либо в раннем послеоперационном периоде, что требует экстренного пособия [23, 24].

#### *Диагноз и дифференциальный диагноз*

Диагностика аскаридоза в миграционной стадии основывается на распознавании эозинофильных инфильтратов с учетом клинико-рентгенологических, гематологических и иммунологических данных. Рентгенологическая картина этих инфильтратов может имитировать туберкулез, пневмонию, опухоль легкого. Основное отличие инфильтратов при аскаридозе — быстрое их исчезновение без каких-либо остаточных явлений [12, 15].

Достоверное установление аскаридоза в первой фазе основано на обнаружении личинок аскарид в мокроте и постановке иммунологических реакций, обнаруживающих в крови больных специфические антитела. В кишечной стадии заболевания основным методом является исследова-

ние кала на яйца аскарид. Если яйца обнаруживаются в дуоденальном содержимом, то это может свидетельствовать о наличии паразитов в желчных и панкреатических протоках. Однако иногда в кишечнике находятся паразиты одного пола, тогда обнаружить их можно рентгенологически. После приема больным контрастной массы аскариды в виде полосок просветления шириной 0,4–0,6 см выявляются на экране [25].

#### *Лечение*

Существующая форма лекарственных препаратов, таких как, например, тиабендазол, мепендазол, альбендазол и др., используемые для лечения аскаридоза (таблетки), не позволяют начинать антигельминтное лечение непосредственно во время оперативного лечения сразу после установления диагноза [19]. Принятая лечебная тактика предполагает медикаментозное воздействие на гельминты спустя 4–5, а то и до 7 суток (в зависимости от восстановления перистальтики от момента операции) и сопровождается тяжелым течением послеоперационного периода в результате усиления интоксикации, связанной с «оживлением» деятельности паразитов в условиях пареза кишечника. В связи с этим существует настоятельная необходимость разработки новой лекарственной формы антигельминтного препарата, которая может быть применена непосредственно во время хирургического вмешательства, сразу же после обнаружения паразитарного заболевания [19].

#### **Жизненный цикл и развитие эхинококка**

Эхинококкоз печени является тяжелым паразитарным заболеванием, которое до настоящего времени остается серьезной медицинской и народнохозяйственной проблемой во многих регионах мира, включая Республику Беларусь и Республику Йемен [8].

Эхинококкоз — хроническое заболевание, характеризующееся развитием в печени, реже легких и других органах солитарных или множественных кистозных образований. Синонимы: однокамерный (гидатидозный) эхинококкоз, *echinococcosis*, *echinococcus disease* — англ. [12, 22].

Эхинококкозы относятся к группе личиночных гельминтозов-зоонозов. На территории стран СНГ распространены однокамерный (гидатидный) и многокамерный (альвеолярный) эхинококкозы [12, 15, 22].

#### *Этиология*

Жизненный цикл *Echinococcus granulosus* (синоним — эхинококк гидатидный или однокамерный), также как и родственного вида возбудителя совершается со сменой двух хозяев. Возбудитель в имагинальной (половозрелой) стадии паразитирует в тонкой кишке плотоядных животных (собаки, волки, шакалы и др.), которые являются окончательными (дефинитивными) хозяевами паразита. Он пред-

ставляет собой мелкую цестоду белого цвета длиной 3,40–6,18 мм, шириной — 0,47–0,98 мм. *E. granulosus* состоит из головки, шейки и 3–4 члеников, из которых первые 2 бесполое, а 3-й содержит гермафродитную систему органов (яичник, желточник, семенники и др.). Последний членик является половозрелым, имеет матку, в которой находится от 400 до 800 яиц овальной формы, содержащих шестикрючный зародыш — *онкосферу*. Хищники и собаки заражаются при поедании органов скота, зараженного эхинококком. Из одной финны, попавшей в кишечник, развивается множество ленточных форм гельминта [12, 22].

Личиночная (пузырчатая) стадия паразита — ларвоциста (эхинококковая киста) — вегетирует в тканях домашних животных (крупный и мелкий рогатый скот, верблюды, лошади, свиньи и др.) или диких травоядных животных (лось, олени и др.), а также человека, которые являются промежуточными хозяевами. Членики эхинококка, содержащие яйца, из организма собаки попадают во внешнюю среду с пометом; находясь во внешней среде, они способны передвигаться, заползая на растения. Травоядные животные (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи) могут заглатывать их с травой и таким путем заражаться эхинококкозом. Эхинококковая киста состоит из внутренней зародышевой (герминативной) оболочки и наружной, кутикулярной, содержит бесцветную жидкость, в которой плавают зрелые зародыши — сколексы [5]. При попадании в кишечник плотоядных животных (окончательных хозяев) сколексы образуют половозрелую стадию паразита, а при попадании в ткани человека и травоядных животных (промежуточных хозяев), в результате разрыва кисты, образуют новые ларвоцисты. Человек чаще всего заражается при несоблюдении правил личной гигиены от больных собак и овец [12, 22].

Эхинококковая киста может быть диаметром от нескольких миллиметров до 35–40 см и содержать в просвете множество мелких дочерних пузырей, в которых, в свою очередь, могут находиться внучатые паразитарные кисты. В благоприятных условиях развития, что чаще наблюдается при локализации эхинококковых кист в ткани легких, дочерние пузыри и зародышевые сколексы отсутствуют, и подобные кисты называют ацефалоцистами [5].

Вокруг эхинококковой кисты в результате реакции тканей хозяина формируется фиброзная капсула, которая препятствует увеличению в размерах ларвоцисты. Яйца эхинококка имеют значительную устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, сохраняя полную жизнеспособность во влажном и сухом климате при температуре воздуха от  $-2$  до  $20^{\circ}$  от 3 до 6 мес. Обычные

дезинфекционные средства не эффективны, и только кипячение в течение 20 с вызывает гибель онкосфер [5, 22].

#### *Географическое распространение*

Однокамерный эхинококкоз распространен во всех странах мира с пастбищным животноводством, особенно с овцеводством (Аргентина, Австралия, Уругвай, Парагвай, Греция, государства Северной Африки, Азии). На территории СНГ наибольшее число больных регистрируется в Молдавии, республиках Южного Кавказа, Казахстане (Алма-Атинская и Павлодарская области), Киргизии, Узбекистане (Каракалпакия, Наманганская и Ферганская области), Туркмении (Ашхабадская, Ташаузская, Марыйская, Чарджоуская области), на юге Украины [22].

#### *Патогенез, иммунитет*

Основное патологическое воздействие эхинококка на организм человека связано с сенсибилизирующим и механическим факторами. В пораженном органе развивается хронический воспалительный процесс, формируется фиброзная капсула, наружный слой которой богат кровеносными сосудами, окруженными большим количеством эпителиоидных, плазматических, гигантских клеток, эозинофилов [18].

Активизация клеточных механизмов защиты в начальной стадии развития процесса направлена на уничтожение паразита, что в некоторых случаях заканчивается гибелью эхинококкового пузыря с последующим обызвествлением. При недостаточности иммунного ответа происходят рост и развитие паразитарной кисты. В процессе развития эхинококкоза нарастает иммунодефицит, что способствует прогрессированию заболевания [18].

#### *Клиника*

Клиническая картина при эхинококкозе полиморфна и определяется локализацией, размерами кист, скоростью роста, распространенностью процесса, степенью сдавления окружающих органов и тканей [10].

Клиническое развитие эхинококкоза печени можно разделить на 3 стадии:

- 1) начальную и бессимптомную;
- 2) неосложненную (появление симптомов заболевания при неосложненных кистах);
- 3) стадии осложнений — выраженные патологические изменения и осложнения.

Бессимптомная стадия — период, когда киста еще очень мала и находится в толще паренхимы печени. У некоторых пациентов удается установить симптомы, предположительно связанные с внедрением паразита: недомогание, повышение температуры тела, ознобы, расстройство пищеварения [3, 10, 18].

Неосложненная стадия — период, когда выявляется увеличение печени за счет роста кисты. Если поражение печени множественное

или кисты очень большие, увеличиваются все размеры печени. Иногда в этот период наблюдаются крапивница, эозинофилия крови и другие аллергические проявления [3, 10, 18].

Осложнения, требующие хирургического лечения, при эхинококкозе встречаются часто (до 30 %), иногда являясь первым клиническим проявлением заболевания. Нередки нагноения кисты (присоединение вторичной бактериальной флоры при гибели эхинококка), сопровождающиеся усилением боли, лихорадкой, гиперлейкоцитозом. Возможны холангиты, вскрытие кисты в брюшную и плевральную полость с развитием перитонита, плеврита. Сдавливание желчных протоков приводит к механической желтухе, реже — билиарному циррозу, амилоидозу. При сдавлении сосудов портальной системы возникают признаки портальной гипертензии. Наиболее грозным осложнением является разрыв кисты, который может быть спровоцирован ударом, поднятием тяжестей, грубой пальпацией. Разрыв кисты сопровождается резким болевым синдромом и проявлениями аллергической реакции различной степени выраженности, вплоть до развития анафилактического шока. В стадии осложнений прослеживается развернутая клиническая картина эхинококкоза. Кисты, достигшие больших размеров, вызывают значительные патологические изменения. При локализации кист в задних отделах печени часто происходит сдавление крупных сосудов. Развивается застой в системе воротной вены, что приводит к асцитам и расширению вен живота, появлению отеков нижних конечностей. В этой стадии часто наблюдается желтушность кожных покровов и склер [10, 12].

При множественном поражении клиническое течение значительно тяжелее, чем при одиночном. Кроме осложнений, связанных с механическим сдавлением и инфицированием, часто наблюдаются аллергические реакции по типу гиперергических. Характерны нефропатии, амилоидоз паренхиматозных органов. Присоединяются осложнения, чаще всего нагноение и перфорация кист. Инфицируются обычно мертвые кисты (чаще у взрослых). Клинически этот процесс сопровождается повышением температуры тела, ознобами, сильным потоотделением, болями и тяжестью в верхней половине живота, слабостью, лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, эозинофилией [10, 18].

Перфорация эхинококковых кист печени — одно из тяжелых осложнений, которое приводит к значительному ухудшению состояния больного, а иногда к летальному исходу. Разрываются как нагноившиеся, так и ненагноившиеся кисты. Причиной разрыва могут быть любые механические факторы (ушиб живота, резкое движение, кашлевой толчок). Иногда

возможен самопроизвольный разрыв кисты. Перфорация может оставаться незамеченной, если отверстие очень маленькое и особенно если прорыв произошел в пищеварительный тракт (желудок, кишечник) [12].

Направление разрыва кист зависит от их локализации. Кисты, расположенные в нижних передних отделах печени, прорываются в брюшную полость, диафрагмальные — в плевральную полость. При выбросе большого количества эхинококковой жидкости развивается анафилактический шок, который выражается в том, что через несколько минут после разрыва наступают коматозное состояние, судороги, расширение зрачков, расстройство дыхания, повышение температуры тела до 39–40 °С, и в ближайшие часы может наступить летальный исход. Вместе с жидкостью выбрасываются сколексы, что ведет к обсеменению и образованию множества новых пузырей [10, 14].

Весьма тяжелые симптомы появляются при прорыве кисты в желчные пути. При этом развивается состояние, напоминающее приступ желчнокаменной болезни с явлениями холангита (резкие боли, озноб, лихорадка) [3].

#### *Диагностика*

Однокамерный эхинококкоз подозревают у лиц, которые имеют опухолевидное, медленно растущее образование в печени, легких или других органах. При этом в анамнезе больные часто (но не обязательно!) указывают на контакт с собаками, проживание в очагах эхинококкоза [3, 12].

Изменения лабораторных показателей при эхинококкозе неспецифичны. У части больных при нормальном количестве лейкоцитов в той или иной степени повышается количество эозинофилов, отмечается увеличение СОЭ. При множественном процессе общее содержание белка несколько увеличивается, изменяется состав белков сыворотки крови: возникает умеренная гипоальбуминемия и повышается концентрация гаммаглобулинов. Большую ценность при диагностике эхинококкоза имеют рентгенологические, радиологические, ультразвуковые методы исследования, компьютерная томография, лапароскопия, иммунодиагностика (реакция латекс-агглютинации, РНГА, ИФА). Из методов рентгенологического исследования применяются рентгенография в правой и боковой проекциях, томография, по специальным показаниям — бронхография [3, 18].

*Паразитологическая диагностика.* Содержимое эхинококкового пузыря при разрыве может излиться в просвет полых органов (кишечник, бронхи) и выделиться наружу. Тогда появляется возможность паразитологического подтверждения диагноза по наличию сколексов, отдельных крючьев, которые нередко отрываются от сколексов, и иногда — «дочерних»



пузырей. Чаще всего эти элементы обнаруживаются в мокроте, асцитической жидкости, иногда в дуоденальном содержимом, моче (крайне редко). Они могут быть найдены также в жидкости, полученной во время хирургической операции. Фрагменты оболочек эхинококкового пузыря, извлеченные во время операции или отошедшие самостоятельно, могут быть идентифицированы под микроскопом [3, 5].

#### Лечение

Основным методом лечения эхинококкоза остается хирургический. Пузырь удаляют вместе с оболочками. При этом стремятся не допустить вторичного обсеменения содержимым пузыря операционной раны и полостей (брюшной, плевральной). Сочетанное применение хирургических и химиотерапевтических способов лечения эхинококкоза печени является наиболее перспективным направлением в паразитарной гепатологии. Фармакотерапия эхинококкоза разрабатывается много лет. Предложено несколько препаратов, из которых довольно высокая активность была обнаружена у мебендазола (вермокс), альбендазола и некоторых других лекарственных средств. К назначению лекарственной терапии следует подходить с осторожностью, помня, что гибель эхинококка может привести к осложнениям (нагноение и разрыв кисты). В связи с этим наиболее разумно сочетать хирургическое и лекарственное лечение, назначая препарат до и после операции для предотвращения диссеминации сколексов гельминта вследствие нарушения целостности пузыря [2, 3, 10, 14].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авдюхина, Т. И. Современный взгляд на проблему гельминтозов у детей и эффективные пути ее решения / Т. И. Авдюхина, Т. Н. Константинова, М. Н. Прокошева // Лечащий врач. — 2004. — № 1. — С. 14–18.
2. Агаев, Р. М. Хирургическое лечение эхинококкоза печени и его осложнений / Р. М. Агаев // Хирургия. — 2001. — № 2. — С. 32–36.
3. Акматов, Б. А. Диагностика и лечение эхинококкоза / Б. А. Акматов. — Баку, 1987. — С. 57–59.
4. Альперович, Б. И. Оперативные вмешательства при эхинококкозе, их классификация / Б. И. Альперович // Анналы хир. гепатол. — 1999. — Т. 4, № 1. — С. 104–106.
5. Ахмедов, И. Г. Морфогенез гидатидной кисты печени / И. Г. Ахмедов // Вестн. хир. — 2003. — Т. 162, № 1. — С. 70–76.

6. Ахмедов, И. Г. Рецидив эхинококковой болезни: патогенетические аспекты, профилактика, ранняя диагностика и лечение / И. Г. Ахмедов // Хирургия. — 2006. — № 4. — С. 52.

7. Бекиш, О.-Я. Л. Современные аспекты терапии гельминтозов человека // Эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика паразитарных заболеваний человека: труды 3-й междунар. науч.-практ. конф. / О.-Я. Л. Бекиш, Вл. Я. Бекиш, Л. Э. Бекиш. — Витебск, 2002. — С. 30–37.

8. Бельчесов, Н. З. Экологические предпосылки распространения аскаридоза в горной зоне Йемена / Н. З. Бельчесов, Г. Р. Ярупин // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 1979. — № 1. — С. 75–78.

9. Гурбанбердиев, Г. Эхинококкоз печени и левого ретроперитонеального пространства, имитирующий аневризму / Г. Гурбанбердиев, Г. Велбаев, С. Хокгушев // Хирургия. — 2005. — № 12. — С. 54–56.

10. Диагностика и хирургическое лечение эхинококкоза печени / А. А. Мовчун [и др.] // Хирургия. — 1997. — № 2. — С. 28–30.

11. Журавлев, В. А. Гидатидозный эхинококкоз печени. Вопросы хирургического лечения / В. А. Журавлев, В. М. Русин, Н. А. Щербак // Хирургия. — 2004. — № 4. — С. 51–54.

12. Заяц, Р. Г. Основы общей и медицинской паразитологии: учеб.-метод. пособие / Р. Г. Заяц, И. В. Рачковская, И. А. Карпов. — Минск: БГМУ, 2002. — 184 с.

13. Комилов, Т. С. Особенности диагностики и пути улучшения результатов хирургического лечения эхинококкоза печени / Т. С. Комилов, И. А. Мирходжаев // Анналы хир. гепатол. — 2004. — Т. 9, № 2. — С. 63–67.

14. Лечение эхинококкоза печени / Р. М. Ахмедов [и др.] // Анналы хир. гепатол. — 2002. — Т. 7, № 2. — С. 35–39.

15. Найт, Р. Паразитарные болезни / Р. Найт; пер. с англ. — М.: Медицина, 1985. — 416 с.

16. Насиров, М. Я. Пути улучшения результатов лечения эхинококкоза печени / М. Я. Насиров, Д. М. Панахов, Г. Х. Ахмедов // Анналы хир. гепатол. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 23–26.

17. Обоснование удаления фиброзной капсулы при эхинококкозе кисты из печени / М. А. Кахаров [и др.] // Хирургия. — 2003. — № 1. — С. 31–35.

18. Озерецковская, Н. Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ / Н. Н. Озерецковская // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 2000. — № 3. — С. 3–8.

19. Садиков, Т. И. Разработка и внедрение нового отечественного антигельминтика альбендазола / Т. И. Садиков, М. А. Сагдуллаев // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 2001. — № 2. — С. 49–51.

20. Химиотерапия эхинококкоза / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Анналы хирургии. — 2005. — № 2. — С. 15–20.

21. Чернышев, В. Н. Лечение гидатидного эхинококкоза печени / В. Н. Чернышев, К. А. Панфилов, В. Е. Богданов // Хирургия. — 2005. — № 9. — С. 39–40.

22. Эпидемиологические аспекты эхинококкоза / Ш. И. Каримов [и др.] // Хирургия. — 1998. — № 7. — С. 37–39.

23. A case report of ascariasis of the common bile duct in a patient who had undergone cholecystectomy / G. Amog [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2000. — Vol. 124, № 8. — P. 1231.

24. Adult ascaris in the intrahepatic bile ducts / M. C. Receveur [et al.] // Presse Med. — 2002. — Vol. 9, № 11. — P. 31–36.

25. Ascaris lumbricoides infestation as a cause of intestinal obstruction in children: experience with 87 cases / E. Vilamizar [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 1996. — Vol. 31, № 12. — P. 201–205.

Поступила 20.07.2012

УДК 616-079

## ТКАНЕВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ: ПРИНЦИПЫ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА (обзор литературы)

Е. П. Науменко, И. Э. Адзериho

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

Тканевая доплерография представляет собой группу режимов, основанных на эффекте Допплера, качественной и количественной оценки глобальной и сегментарной функции миокарда. Она позволяет качественно оценивать функциональное состояние не только левого, но и правого желудочка. Использование

тканевой доплерографии информативно для оценки глобальной и региональной функции левого желудочка. С ее помощью стала возможной оценка систолической и диастолической функции различных сегментов левого и правого желудочков.

В обзоре представлена информация о принципах и возможностях новой технологии ультразвукового исследования сердца — тканевой доплерографии в оценке миокардиальной функции. Затронута история ее развития. Основное же внимание уделено характеристике режимов тканевой миокардиальной доплерографии.

**Ключевые слова:** эхокардиография, тканевая миокардиальная доплерография, доплеровская визуализация тканей.

## DOPPLER TISSUE IMAGING: PRINCIPLES AND POSSIBILITIES OF THE METHOD (literature review)

E. P. Naumenko, I. E. Adzeriho

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel  
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Doppler tissue imaging is a group of regimes based on the Doppler effect and the qualitative and quantitative assessment of the global and segmental myocardial function. Doppler tissue imaging enables to evaluate quantitatively the functional state of not only the left, but also the right ventricle. The using of Doppler tissue imaging is informative for assessing the global and regional function of the left heart ventricle. The Doppler tissue imaging made it possible to assess the systolic and diastolic function of the various segments of the left and right ventricles.

The review presents the information about the principles and possibilities of Doppler tissue imaging, the new technology of ultrasound heart examination in assessment of myocardial function. The review also covers the history of myocardial Doppler tissue imaging. The main attention is focused on the characterization of Doppler myocardial tissue imaging regimes.

**Key words:** echocardiography, Doppler tissue imaging.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной преждевременной смертности и инвалидности населения и оказывают значительное отягощающее влияние на систему здравоохранения. Смерть в молодом возрасте либо жизнь с хроническим заболеванием или инвалидностью приводит к тяжелым экономическим последствиям для семьи и общества. Затраты на лечение болезней системы кровообращения в странах Европы оцениваются в 169 млрд. евро в год. По прогнозам ВОЗ, прямые расход на лечение БСК будут только увеличиваться в связи с все более широким внедрением в практику высокотехнологичных методов диагностики и лечения [1, 2].

В настоящее время одним из наиболее часто используемых методов неинвазивной диагностики ССЗ остается ультразвуковое исследование сердца — эхокардиография (ЭхоКГ) [3, 4]. Однако она имеет ряд ограничений и зависит не только от качества серошкального изображения [3], но и связана с субъективизмом его интерпретации, поскольку каждый врач имеет свой порог идентификации движения стенки левого желудочка (ЛЖ).

С развитием ультразвуковой технологии появились новые более объективные методики, такие как тканевая доплерография (ТД). Тканевая миокардиальная доплерография (ТМД) позволяет количественно оценить морфоструктуру, функцию и метаболизм миокарда [4, 5, 6].

История доплер ЭхоКГ начинается в 1842 г., когда австрийским ученым, профессором математики Христианом Допплером (Christian Doppler) был впервые открыт, проанализирован и описан принцип изменения длины волны, отраженной от движущегося объекта. В кардиологии сущность доплеровского эффекта состоит в том, что при отражении ультразвукового сигнала от движущихся объектов (эритроцитов, а также створок клапанов, стенок сердца) меняется его частота и происходит сдвиг частоты ультразвукового сигнала. Тканевой доплер анализирует низкочастотный сигнал, прошедший фильтр, отсекающий высокочастотный спектр. ТМД ЭхоКГ является по сути модификацией доплеровского метода, она избирательно анализирует сигналы, исходящие от тканей ( $< 10$  см/с и низкочастотные), которые затем проходят автокорреляцию и скоростные преобразователи. Используются настройки частотных фильтров (0–50 Гц), позволяющие выделить движение миокарда.

В Японии в середине 80-х годов прошлого века впервые была произведена цветовая доплеровская визуализация динамики движения ригидной атеросклеротической бляшки. С этого момента, несмотря на технические ограничения, метод цветowych доплеровских потоков был признан необычайно значимой технологией в области эхокардиографии и кардиологии.

В 1989 г. Karl Isaaz впервые попытался количественно оценить функцию левого же-

лудочка по движению миокардиальной стенки, используя метод импульсного исследования.

В 1992 г. группа ученых (G. Sutherland, W. McDicken и др.) разработала первое программное обеспечение. Эта работа была продолжена другой группой ученых, возглавляемой А. Fleming. Реальное развитие и использование ТМДЭхоКГ началось после опубликования этими авторами базисной работы.

С конца 80-х и до начала 2000-х годов опыт применения ТД ограничивался экспериментальными работами, несмотря на обнадеживающие результаты. Однако за последние десять лет, вследствие устранения технических недостатков возможности ТМД значительно возросли. Во многих клиниках ТМД становится частью стандартного ЭХоКГ-протокола.

Учитывая, что ТМД обогащает информативностью ЭХоКГ и дает значительное количество дифференциально-диагностической информации клиницисту, а большинство современных эхокардиографов оснащены этой методикой, нам представляется необходимым более подробно ознакомить врачей с практическим использованием и возможностями данной методики.

В кардиологической практике ТМД может применяться для диагностики большого количества нозологий и состояний [4, 5, 7–11]:

1. Оценка глобальной (продольной) систолической функции ЛЖ.
2. Оценка сегментарной систолической функции ЛЖ.
3. Диагностика ишемии миокарда.
4. Дифференциальная диагностика необратимой и обратимой дисфункции миокарда.
5. Оценка глобальной и региональной диастолической функций ЛЖ.
6. Оценка функционального состояния других отделов сердца (правый желудочек, левое предсердие).
7. Дифференциальная диагностика констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии.
8. Неинвазивная оценка давления в полости сердца и легочной артерии.
9. Диагностика отторжения сердечного трансплантата.
10. Диагностика межжелудочковой и внутривентрикулярной диссинергии.

#### **Основные режимы тканевого доплера:**

- 1 — цветовой двухмерный, характеризуется наилучшим пространственным разрешением;
- 2 — цветной М-модальный, обладает высоким временным разрешением;
- 3 — импульсно-волновой, позволяет определить максимальную скорость движения миокарда;
- 4 — режимы постпроцессинговой количественной обработки двухмерных цветовых доплеровских данных.

Выбор режима ТД определяется целью исследования. Для наиболее оптимального использования ТД необходимо хорошо представлять возможности и проблемы каждого из режимов, который врач предполагает использовать в своей практике.

#### **Цветовой двухмерный режим ТД**

При проведении ТМД ЭХоКГ в этом режиме каждая точка доплеровского спектра окрашивается в определенный цвет в зависимости от направления и скорости движения исследуемых структур. Объекты, которые движутся к датчику, прокрашиваются в красный цвет, от датчика — в синий. Таким образом, алгоритм анализа цветового двухмерного режима ТД идентичен алгоритму анализа цветовых двухмерных доплерограмм кровотока. Дает представление о пространственном соотношении движения различных структур в каждый момент времени.

#### **Цветной М-модальный режим**

В режиме М-модального картирования получается развертка изображения во времени. К преимуществам цветного доплеровского картирования следует отнести возможность быстрой визуальной оценки характера движения и хорошее пространственное разрешение, позволяющее отдельно измерить скорость движения миокарда в субэпикардиальных и субэндокардиальных слоях. Еще более важное преимущество метода — возможность одновременной оценки скорости различных сегментов миокарда. Для анализа достаточно зарегистрировать одно кодированное цифровое изображение (*cineloop*), которое может содержать один или несколько сердечных циклов. Последующий анализ проводится в режиме off-line и требует использования специального программного обеспечения.

#### **Импульсно-волновой режим**

Этот режим позволяет регистрировать скорости тех участков миокарда, которые попадают в контрольный объем на протяжении сердечного цикла. Длина этих участков обычно составляет 12–16 мм для базальных сегментов левого желудочка (ЛЖ) и 20–22 мм для базальных сегментов правого желудочка (ПЖ) при сканировании из верхушечного доступа. При работе в этом режиме можно в реальном времени регистрировать скорость движения участка миокарда или сердечной структуры, чаще всего фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК) [7, 8, 14]. Для этого необходимо установить контрольный объем в исследуемую точку. При анализе движения миокарда различных сегментов из верхушечного доступа основным вектором движения будет продольный, обусловленный сокращением субэндокардиальных слоев. При регистрации движения миокарда из поперечных сечений сокращение миокарда обусловлено циркулярно-

расположенными волокнами миокарда. Допплерограмма движения миокарда состоит из трех пиков: систолического и 2-х диастолических, противоположно направленных.

Систолический пик ( $S_m$ ) направлен выше, а два диастолических ( $E_m$  и  $A_m$ ) — ниже изолинии. Систолическая волна имеет два пика:  $S_1$  и  $S_2$ . Считается, что  $S_1$  отображает изоволюметрическое систолическое напряжение миокарда,  $S_2$  — собственно систолическое сокращение. Систолическая волна  $S$  может варьировать по форме в зависимости от скорости сегментов миокарда. В продольном сечении максимальная скорость составляет в норме от 8 до 18 см/с [11, 18]. У пациентов с объемной перегрузкой или у молодых лиц с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) максимальная систолическая скорость может быть выше. Заболевания сердца, нарушения ритма и проводимости, гемодинамическая нагрузка на сердце вызывают различные отклонения от нормального импульсно-волнового спектра. Иногда наряду с основными волнами появляются дополнительные волны, как правило, небольшой амплитуды. В большинстве случаев ими можно пренебречь. Исключение составляет постсистолическая волна  $PS_m$ , которую можно наблюдать у больных с ИБС и хронической сердечной недостаточностью, особенно при выраженных нарушениях регионарной сократимости. Преимуществом этого метода по сравнению с визуализацией в В-режиме является техническая простота и независимость от серошкального изображения эндокарда ЛЖ. Недостаток этого метода обусловливается тем, что на экскурсию движения фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) влияют анатомические особенности и функциональное состояние левого предсердия. Относительным недостатком этого режима является то, что можно использовать лишь один сегмент в режиме *on-line* [9, 10, 11, 12, 16]. Целенаправленно исследуя сегменты миокарда ЛЖ, можно оценить сегментарную сократимость, а оценивая движение фиброзных колец — глобальную (продольную) функцию желудочков. Импульсно-волновой режим ТД необходимо использовать в диагностике скрытой коронарной недостаточности, в оценке количества дисфункциональных сегментов с  $E/A < 1,0$  и (или)  $IVRT > 90$  мс, независимо от показателей трансмитрального кровотока  $U$  больных ИБС при нормальных значениях  $E/A < 1,0$  и (или)  $IVRT > 40-80$  мс регистрируются дисфункциональные сегменты. Следовательно, применение данного режима позволяет выявить раннюю стадию поражения сердца при ИБС. Оценку продольной диастолической функции ЛЖ необходимо выполнять пациентам с факторами риска

ИБС для выявления ранних признаков коронарной недостаточности. Применение данного режима позволяет выявить «псевдонормальную» диастолическую дисфункцию ЛЖ. Регистрация тканевого доплеровского спектра от фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФК ТК) на стороне свободной стенки правого желудочка (ПЖ) позволяет рассчитать систолическое давление в легочной артерии, среднее давление в правом предсердии, а от фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) на стороне боковой стенки — конечное диастолическое давление в ЛЖ.

**Режимы постпроцессинговой количественной обработки двухмерных цветовых доплеровских данных** (средства анализа цифровых данных скорости, позволяющие представить результат обработки в режиме «*off line*»).

Режим *Tissue Velocity Imaging (TVI)* обрабатывается в режиме *on-line* из двухмерного цветового доплеровского режима с помощью специального программного обеспечения. В отличие от импульсно-волнового доплеровского исследования этот режим оценивает средние скорости движения миокарда и его структур. В режиме *TVI* регистрируются 2 систолических пика —  $S_1$  и  $S_2$  в диастолу регистрируется два пика —  $E$ ,  $A$ . Значения скоростей *TVI* на 20 % ниже скоростей импульсно-волнового доплеровского исследования. Наряду с основными пиками у пациентов с ИБС может регистрироваться постсистолический пик. Регистрация постсистолического пика свидетельствует о серьезном поражении миокарда.

При описании регионарных скоростей движения стенок необходимо отметить, что они оценивают лишь движение миокарда, но не измеряют локальную деформацию. Ее можно оценить, используя режимы *Strain (S)* и *Strain/Rate (SR)* — деформация и скорость деформации.

*Strain* и *Strain/Rate (S, SR)*. *Strain* определяется как деформация объекта по отношению к его начальной форме [9, 10, 13, 14]. Относительное изменение длины и является деформацией (*Strain*), которая обозначается  $E$  и может быть описана формулой:  $E = (L - L_0) / L_0$ , где  $L$  — длина объекта после деформации, а  $L_0$  — исходная длина объекта. Поскольку эта величина является изменением длин относительно исходной величины, то она выражается в процентах. Если происходит удлинение объекта, то деформация считается положительной величиной, при укорочении объекта — отрицательной. Скорость деформации миокарда рассчитывается на основе пространственного градиента скоростей между двумя соседними точками миокарда:  $E = (V_1 - V_2) / L$ , где  $L$  — расстояние между точками 1 и 2, а  $V_1$  и  $V_2$  скорости движения в этих же точках. При утолщении сегмента миокарда в радиальном на-

правлении  $E$  принимает положительное значение, при истончении — отрицательное. Продольные изменения деформации сегментов миокарда, полученные из верхушечных позиций датчика, характеризуются терминами «скорость укорочения» в систолу (отрицательное значение  $E$ ) и «скорость удлинения» в диастолу (положительное значение  $E$ ).

Преимущества измерений  $S$  и  $SR$  в том, что эти величины могут быть получены в реальном времени с высокой временной и пространственной точностью. На значение  $S$  и  $SR$  не влияет глобальное смещение сердца и эффект связывания сегментов. Ограничения режима заключаются в том, что измерения проводятся из апикальной позиции, поэтому можно оценить только продольную деформацию и на анализ  $S$  и  $SR$  влияет качество серошкального изображения. Продольный систолический  $SR$  коррелирует с максимальным значением первой временной производной давления в ЛЖ. По сравнению с миокардиальными скоростями продольный  $SR$  обладает большей чувствительностью и специфичностью в выявлении как дисфункциональных, так и жизнеспособных сегментов. Этот режим позволяет выявить сегменты миокарда с нормальным кинезом стенки, а также при различных типах асинергии.

Двухмерный *Strain*, или двухмерное отслеживание пятен (ДОП) [12, 15, 20] представляет собой новую технологию, основанную на анализе движения ультразвуковой картины миокарда в В-модальном изображении серой шкалы. Эта технология использует уникальную ультразвуковую картинку, которая создается в результате отражения, преломления и рассеивания ультразвука при его проникновении в ткани. Фоновый шум фильтруется с помощью специального алгоритма, выделяющего небольшой сегмент миокарда со стабильной картиной ультразвуковых пятен серой шкалы, называемой *kernels*, и состоящий из 20–40 пикселей. При использовании технологии ДОП происходит отслеживание от кадра к кадру уникальной картины совокупности пятен серой шкалы, которые генерируются при прохождении ультразвукового луча. Смещение этой уникальной картины пятен серой шкалы происходит вслед за движением миокарда, и изменения между пятнами отражают деформацию миокарда. Для корректного выполнения анализа необходимо корректно обвести границы эндокарда и эпикарда ЛЖ и, соответственно, правильно очертить зону интереса. Программное обеспечение автоматически разделяет желудочек на 6 одинаковых сегментов, каждый из которых может быть проанализирован в отдельности. При использовании этой технологии наряду с параметра-

ми деформации возможна оценка параметров ротации и скручивания левого желудочка. Поскольку при использовании технологии ДОП параметры деформации могут быть рассчитаны для 2-х направлений, речь идет о двухмерном стрейне. Преимущества метода ДОП: не зависит от угла сканирования, не требует высокой частоты кадров, не зависит от эффекта подтягивания, обладает большей воспроизводимостью данных, позволяет анализировать продольный, радиальный, циркулярный стрейн и показатели вращения ЛЖ. Нормальные значения продольного стрейна варьируют от 16 до 19 %. Глобальный продольный максимальный систолический стрейн составляет  $18,6 \pm 0,1 \%$ , максимальная систолическая скорость стрейна —  $1,10 \pm 0,01 \text{ с}^{-1}$ . Значения продольного стрейна базальных сегментов меньше по сравнению со средними и верхушечными сегментами В норме показатели систолического и диастолического стрейна и скорости стрейна примерно вдвое больше в радиальном направлении по сравнению с продольным. Показатели систолического и диастолического стрейна и скорости стрейна правого желудочка больше по сравнению с левым и характеризуются большей неоднородностью. Систолическое продольное укорочение ЛЖ осуществляется в основном за счет сокращения субэндокардиальных слоев миокарда, которые являются наиболее уязвимыми вследствие наибольшего влияния на них внутрижелудочкового давления и относительно скудного кровообращения этой зоны. Поэтому нарушение продольной функции является наиболее чувствительным в диагностике механической дисфункции ЛЖ. Средние и эпикардиальные участки миокарда могут не затрагиваться патологическим процессом на начальных этапах, поэтому циркулярная функция ЛЖ и его скручивание могут оставаться в норме или даже происходит компенсаторное увеличение с целью поддержания систолической функции ЛЖ. Нарушение ранней диастолической продольной релаксации и замедление раскручивания ЛЖ приводит к увеличению давления наполнения ЛЖ и его диастолической дисфункции, фракция выброса при этом нормальная.

Регистрация даже минимального нарушения механической функции ЛЖ может иметь клиническое значение. Для выявления заболевания на ранней стадии достаточно регистрации нарушений продольной деформации миокарда ЛЖ. Радиальная и циркулярная деформация, показатели скручивания позволяют оценить и выявить механизм дисфункции ЛЖ.

*Tissue tracking* — тканевой след отражает интеграл скорости движения конкретного участка миокарда во время систолы, этот интеграл равен пройденному конкретным участком

миокарда расстоянию вдоль оси доплеровского сканирования за время систолы [9, 16, 19]. Для адекватной работы данного режима обязательным является регистрация ЭКГ на экране монитора ультразвукового сканера. Этот режим позволяет оценить визуально (в двухмерном режиме) и количественно (по регистрации кривых) систолическое расстояние смещения какого-либо участка миокарда вдоль оси доплеровского луча путем комбинированного цветового изображения. Этот режим выполняется только из апикальной позиции и оценивает систолическое базально-апикальное смещение каждого сегмента или смещение ФК МК или ТК. В двухмерном режиме *Tissue Tracking* можно быстро провести визуальный анализ систолического смещения сегментов по наличию семи цветовых полос. Эти цветовые полосы означают различные расстояния движения с постепенным снижением расстояния движения. В норме самое низкое расстояние движения отмечается в верхушке, самое большое — в ФК МК или ФК ТК. Этот режим позволяет визуализировать систолическую дисфункцию ЛЖ. По кривым *Tissue Tracking* можно выявить постсистолическое сокращение сегментов, которое будет проявляться низким смещением сегмента в конце систолы или постсистолическим смещением в период изоволюметрического расслабления ЛЖ. Визуальное использование этого метода целесообразно при оценке эффекта лекарственной терапии или реваскуляризации миокарда.

Основные надежды в выявлении жизнеспособности миокарда и в диагностике ишемии миокарда связаны с новыми режимами ТД, позволяющими оценить деформацию миокарда и скорость деформации. Клиническое значение параметров деформации миокарда заключается в основном в диагностике острой ишемии миокарда и различных форм ишемической дисфункции. *Strain* и *Strain/Rate* в наибольшей степени отражают систолическое утолщение и, следовательно, сократимость миокарда. Режим деформации позволяет выявить ишемические изменения еще до уменьшения скоростей движения миокарда и до появления локальной сократимости при визуальной оценке.

### Заключение

Проведенный обзор литературы свидетельствует, что ТМД ЭХОКГ является перспективным направлением неинвазивной оценки состояния миокарда. Данное направление существенно расширяет фундаментальные представления о функции миокарда. По мере накопления фактических данных области применения метода постоянно расширяются. При использовании метода ТД необходимо тщательно соблюдать методические особенности реги-

страции данных и учитывать технические ограничения метода.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сердечнососудистые заболевания: в Республике Беларусь: анализ ситуации стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск: Беларусь, наука, 2011. — 341 с.
2. *Фенгебаум, Х.* Эхокардиография / Х. Фенгебаум; под ред. В. В. Митькова; пер. с англ. — М.: Видар, 1999. — 512 с.
3. *Шиллер, Н.* Клиническая эхокардиография / Н. А. Шиллер, М. Л. Осипов. — М., 1993. — 200 с.
4. Воспроизводимость измерений скоростей движения миокарда левого желудочка в режиме тканевого доплера / М. Н. Алехин [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2004. — № 2. — С. 92–99.
5. *Алехин, М. Н.* Тканевой доплер в клинической эхокардиографии / М. Н. Алехин. — М.: Инсвязиздат, 2006. — 104 с.
6. *Алехин, М. Н.* Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция 2. Тканевой доплер фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов / М. Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 4. — С. 112–118.
7. *Беленков, Ю. Н.* Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплероэхокардиографии / Ю. Н. Беленков, Э. Т. Агманова // Кардиология. — 2003. — № 11. — С. 58–65.
8. *Алехин, М. Н.* Возможности клинического использования тканевого доплера. Тканевой доплер и стресс-эхокардиография / М. Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2003. — № 3. — С. 123–132.
9. Сегментарная систолическая и диастолическая функции левого желудочка у практически здоровых лиц (по результатам импульсно-волнового тканевого доплеровского исследования). / Е. Н. Павлюкова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2008. — № 3. — С. 71–76.
10. *Алехин, М. Н.* Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Доплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда (лекция 1) / М. Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2011. — № 1. — С. 105–117.
11. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography — from technical considerations to clinical applications / G. Perk [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2007. — Vol. 20, № 3. — P. 234–243.
12. Современные возможности тканевой доплерографии и области ее применения / А. Б. Хадзегова [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2010. — Т. 9, № 4 (54). — С. 251–261.
13. *Алехин, М. Н.* Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (лекция 2) / М. Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2011. — № 3. — С. 107–120.
14. Prediction of viability by pulsedwave Doppler tissue sampling of asynergic myocardium during lowdose dobutamine challenge / S. Altinmakas [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 74. — P. 107–113.
15. Analysis of mitral annulus excursion with tissue Doppler echocardiography. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic dysfunction / C. Bruch [et al.] // Kardiol. — 2010. — Vol. 88. — P. 353–362.
16. EAE/ASE Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh // European Journal of Echocardiography. — 2009. — Vol. 10. — P. 165–193.
17. Тканевой доплер: практ. рук-во по ультразвуковой диагностике / М. К. Рыбакова [и др.] // ВИДАР. — 2008. — 544 с.
18. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler — derived strain analysis / T. J. Taske [et al.] // Am. Soc. Echocardiography. — 2008. — Vol. 21, № 3. — P. 275–283.
19. Myocardial Strain: Can we Finally Measure Contractility? / T. P. Abraham [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37 (3). — P. 731–734.

УДК 611.61-053.8:572.2

## ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

М. Б. Парфенович

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

*Цель исследования:* установление актуальных, практически значимых направлений исследований морфологических и топографо-анатомических особенностей почечных артерий у взрослого человека.

*Материалы и методы.* Изучено 98 источников литературы по морфологии, морфометрическим характеристикам и топографии почечных артерий у человека в постнатальном периоде. В настоящей статье проанализированы наиболее основательные из них, касающиеся данной проблемы, на основании чего сделано заключение.

*Результаты.* Установлено, что данные литературы по анатомии артерий почек у человека свидетельствуют о неоднозначности и противоречивости результатов исследований и их трактовки.

*Заключение.* Анализ имеющихся научных данных обуславливает необходимость дальнейшего проведения морфологических исследований по строению и топографии артерий почек у человека, имеющих важное прикладное значение.

Ключевые слова: почка, почечная артерия, морфометрия.

## VARIANT ANATOMY OF RENAL ARTERY

M. B. Parfenovich

Belarusian State Medical University, Minsk

*The purpose of the study* was to establish relevant and practically important directions of research of the morphological and topographic features of renal arteries in adults.

*Materials and methods.* We have studied 98 literature references on morphology, morphometric characteristics and topography of renal arteries in humans in the postnatal period. The present article analyzes the most well-grounded literary sources relevant to the issue and on their basis a conclusion has been made.

*Results.* It has been established that the literature survey on the anatomy of the renal arteries in humans testify to ambiguity and inconsistency of the research results and their interpretation.

*Conclusion.* The analysis of the available literature data determines the orientation of the morphological studies on the structure and topography of renal arteries in humans being of great practical importance.

Key words: kidney, renal artery morphometry.

Углубление знаний о вариантах и аномалиях кровеносных сосудов почки — одна из важных задач морфологии, так как представляет большой интерес для практической медицины, что и обуславливает актуальность подобных исследований.

Почечные сосуды, в частности, артерии, по имеющимся данным, характеризуются весьма широким диапазоном вариабельности по источникам происхождения, топографии, способу ветвления, пространственным взаимоотношениям ветвей, синтопии с другими анатомическими структурами, по числу и морфометрическим характеристикам. Это обуславливает необходимость многовекторности и комплексного подхода в исследовании кровеносных сосудов почек на макро-, макро-микроскопическом, микроскопическом и ультраструктурном уровнях.

Морфологический аспект этой проблемы касается, в первую очередь, установления индивидуальных особенностей и вариантов анатомии, топографии почечных артерий, их количественных и морфометрических характеристик, пространственного расположения, источников происхождения почечных артерий в зависимости от соматотипа. Такой направлен-

ности исследования, по данным литературы, уделяется крайне мало внимания.

В связи с клинической значимостью вопросы анатомии сосудов почек постоянно привлекают внимание исследователей. При этом особое внимание уделяется их экстраорганному отделу [1], так как это важно для хирургической практики и современных методов инструментальной диагностики. Анализ литературы свидетельствует о том, что освещение различных аспектов анатомии и топографии почечных сосудов, их индивидуальной изменчивости и аномалий до настоящего времени не всегда однозначно, а иногда и противоречиво.

Строение кровеносного русла теснейшим образом связано с функциональной значимостью органа и также зависит от особенностей его развития в эмбриогенезе. Чем сложнее органогенез и гистогенез органа в пренатальном развитии, тем более выражены морфологические и топографические особенности его сосудов [2].

Анализ имеющихся морфологических работ, направленных на клинические аспекты сосудистого русла почек, на наш взгляд, позво-

ляет выделить основные направления морфологии и топографии почечных артерий.

Установление количественных особенностей. По данным литературы, почечные артерии могут быть одиночными или множественными. Учет этих вариантов почечных артерий имеет важное прикладное значение, особенно при оперативных вмешательствах и трансплантации почки [2–6].

Главным источником питания почек является брюшная часть аорты за счет основной, а также добавочных почечных артерий. Причем различные авторы по-разному интерпретируют термин «добавочные» или «множественные» артерии почек. Так, одни из них считают необходимым разграничивать понятия «множественные магистральные», «добавочные» и «прободающие» артерии почки [7]. Под множественными артериями предлагается понимать наличие более 2 сосудов, которые следуют от аорты до ворот почки. К добавочным артериям почки следует относить сосуды, которые начинаются от других источников: общая подвздошная, наружная подвздошная, чревная, средняя надпочечниковая, правая ободочная артерии, правая ветвь печеночной артерии, поясничные артерии и др. [8, 9]. Под прободающими следует понимать артерии, которые независимо от их источника впадают в почку вне почечных ворот (верхний или нижний полюс почки) [8, 9].

По мнению отдельных авторов [7], при наличии основного артериального ствола, а также одной и более дополнительных артерий следует говорить о множественных почечных артериях, где одна из них является основной, другая (другие) — дополнительной (дополнительными). Частота выявления добавочных почечных артерий с обеих сторон, только слева или только справа заметно варьирует от минимальных 3,3 % до максимальных 47 %, в среднем — 22,4 %. Данные разных авторов находятся в этом цифровом диапазоне [5–13]. Многие исследователи считают, что частота выявления добавочных артерий зависит также от возраста организма. В ряде исследований приводятся данные о том, что чаще дополнительные артерии встречаются у людей пожилого возраста, в других, наоборот, чаще у лиц молодого возраста, а отдельные исследования приводят данные о наибольшем числе дополнительных артерий у детей [14–21].

Почечная ножка в зависимости от количества почечных сосудов может быть простой или сложной. Простую сосудистую ножку составляют одинарные почечные артерия и вена. Для сложной ножки характерно наличие добавочных почечных сосудов [22–25]. В составе сложной почечной ножки множественные артерии описываются по-разному: параллельные, сходящиеся, расходящиеся, перекрещивающие-

ся, соприкасающиеся. Не исключаются и другие варианты взаиморасположения сосудов в составе почечной ножки. Как простая, так и сложная формы почечной ножки могут обнаруживаться на обеих сторонах тела или только на одной стороне; обычно превалирует последний вариант. По данным [26], частота выявления простой почечной ножки составила 62,8 % случаев, а сложной — 37,2 % случаев. В составе сложной почечной ножки обычно превалирует число артерий. Такой параметр, как длина почечной ножки сказывается на возможностях и технике пересадки почки. К примеру, длина простой сосудистой ножки у взрослых людей справа варьирует в пределах 1,3–4 см, слева — от 3,3 до 6,8 см [26].

Разночтения в цифрах у разных авторов зависят от небольшого объема выборки исследования, отсутствия учета половой, возрастной принадлежности, учета симметричности, типа телосложения, морфометрических показателей.

Второе важное направление исследований почечных артерий, которому придается важное значение в клинике, это — детальное изучение их топографии и взаимоотношений со смежными анатомическими образованиями (синтопия). По данным подавляющего большинства авторов, почечные артерии начинаются от аорты на уровне  $L_{1-2}$  позвонков, как правило, ниже устья верхней брыжеечной артерии [6, 23]. Однако отдельные авторы [22, 28] свидетельствуют о том, что этот уровень находится ниже и соответствует  $L_3$  позвонку. В редких случаях указывается, наоборот, более краниальное отхождение почечных артерий:  $Th_{12}$  позвонок или даже супрадиафрагмально [4, 27]. Уровень отхождения добавочных почечных артерий от брюшной части аорты также variabelен и колеблется в пределах от нижней половины тела  $Th_{12}$  позвонка до нижней половины тела  $L_3$  позвонка, что наблюдается при наличии 2–5 добавочных артерий.

По результатам отдельных исследований [22], в случае 5 добавочных почечных артерий от аорты к левой почке они начинаются на уровне от тела  $L_1$  до тела  $L_3$  позвонка. В этом случае отмечена выраженная диссимметрия: справа обнаружена единственная почечная артерия диаметром 8 мм (при сумме диаметров главной и дополнительной левых почечных артерий 24 мм).

По другим данным, истоки почечных артерий от аорты проецируются на уровне между серединой тела  $Th_{12}$  позвонка и серединой тела  $L_3$ . При этом 9/10 всех истоков почечных артерий находились в зоне между серединой тел  $L_1$  и  $L_2$  позвонков, причем в 26,9 % случаев начало обеих почечных артерий (правой/левой) соответствовало уровню нижней половины  $L_1$ . В одних исследованиях половых различий в уровне отхождения почечных артерий нет, по дан-



ным других: у женщин почечные артерии начинаются несколько выше, чем у мужчин. В 38,7 % случаев правая и левая почечные артерии отходили от аорты на одном и том же уровне у мужчин и женщин [9]. Устье правой почечной артерии в 41,5 % случаев находилось выше устья левой, а в 19,8 % случаев, наоборот, устье левой — выше, чем правой [28]. Частота отхождения почечных артерий от аорты на одном и том же уровне варьирует от 33 до 81 %.

Третьим аспектом, важным для практической медицины, является комплекс исследований формы почечной артерии (прямолинейная, дугообразная и др.), их ход (горизонтальный, восходящий, нисходящий), а также установление места на аорте, от которого они отходят. Имеющиеся литературные данные [29] свидетельствуют, что превалирует дугообразная форма (изгиб направлен вверх): 62,9 % случаев справа, 74,6 % случаев слева. В некоторых исследованиях получены результаты о редкой встречаемости горизонтального направления почечных артерий (6,3 % случаев — справа и 5,2 % — слева). По другим данным, частота горизонтального хода артерий значительно выше — 43,7 % случаев, в 8,4 % случаев они имеют восходящее направление [30], при этом показано, что у лиц женского пола чаще, чем у мужчин наблюдается нисходящий ход почечных артерий. Зависимость между уровнем отхождения и направлением почечных сосудов свидетельствует о том, что чем ниже начинаются почечные артерии, тем выше процент случаев восходящего их направления и тем больше угол между ними и аортой.

В ряде исследований показано, что реже всего (5 % случаев) наблюдается восходящее направление почечных артерий, более чем в половине случаев (55 %) левая почечная артерия следует горизонтально и лишь в 15 % случаев такое же направление имеет правая почечная артерия, для которой характерно нисходящее направление — 80 % случаев, а частота нисходящего хода левой почечной артерии составляет 40 % случаев [31].

Наконец, следует подчеркнуть, что некоторые авторы [32] не отмечают корреляции между уровнем отхождения почечных артерий, стороной тела (правая/левая) и половой принадлежностью.

Что касается поверхности аорты, от которой отходят почечные артерии, то, по данным исследований, главные почечные артерии, как правило, отходят от боковой поверхности брюшной части аорты на уровне от Th12 до L1 позвонков [24, 28]. По добавочным артериям почки имеющиеся сведения свидетельствуют, что большинство из них берут свое начало на передне-боковой поверхности аорты [33, 34].

Четвертое направление исследований вариантной анатомии и топографии артерий по-

чек, имеющее важное клиническое значение, направлено на изучение топографии этих сосудов по отношению к воротам почки и особенностям вариантов их ветвления. По отношению к воротам почки отдельные авторы различают два топографических типа деления *aa. renales*: 1 — юкстаренальный (вблизи почки) — 91,3 % случаев и 2 — юктааортальный (вблизи аорты) — 8,7 % случаев. В основу данной классификации положено измерение расстояния от аортальных устьев почечных артерий до разветвления их на ветви I-го порядка. По этому критерию отмечается асимметрия в зависимости от стороны тела — правая/левая — у одного и того же субъекта [24, 28]. В понятие «тип ветвления почечной артерии» исследователи вкладывают особенности отхождения ветвей: рассыпная, магистральная и промежуточная формы экстраорганного деления почечных артерий [10, 12, 24, 28, 35].

Вышеназванные типы ветвления почечных артерий в перечисленных работах касаются как одиночных, так и множественных их форм. На основании изучения особенностей ветвления артерий почек в отдельных работах [35] сделана попытка их классификации по общим признакам на варианты: 1) деление основного артериального ствола: дистально рассыпная, проксимально рассыпная, вилообразная, двойная и тройная почечные артерии, 2) сочетание основной и добавочных *aa. renales*: а) добавочные артерии, начинающиеся от других сосудов, кроме брюшной части аорты; б) верхнеполусная прободающая артерия; в) нижнеполусная прободающая артерия и г) двуполусные прободающие почечные артерии.

В единичных работах [12] представлены типы ветвления почечных артерий с учетом половой принадлежности и стороны тела (правая, левая). При этом показано, что у мужчин и у женщин чаще встречается магистральный тип ветвления, причем у мужчин он регистрируется на 3–4 % чаще, чем у женщин.

Имеются данные, что в незначительном количестве случаев слева — 6,0 % и справа — 2,7 % случаев экстраорганно почечные артерии не разветвляются.

Пятым аспектом морфологических исследований почечных артерий, имеющих важное прикладное значение в хирургии и для правильной оценки результатов современных методов инструментальной диагностики, является создание нормативной морфометрической базы этих сосудов. В ряде работ приводятся понятия «анатомическая длина» и «хирургическая длина» почечных артерий [5, 6, 26, 36, 37]. За анатомическую длину предлагается принимать расстояние от аорты до ворот почек, а хирургическая длина — это расстояние от аорты до мес-

та деления почечной артерии. Анатомическая длина справа в среднем 6,8 см, слева — 5,5 см, хирургическая длина почечных артерий составляет справа 4,3 см и 3,9 см слева. Некоторые авторы по-другому интерпретируют понятие «хирургическая длина» почечных сосудов, утверждая, что она больше анатомической за счет смещаемости аорты, нижней полой вены и эластичности стенок сосудов. Совокупность этих факторов сообщает дополнительную мобильность почек: хирургическую длину, превосходящую анатомическую длину почечной артерии.

Для объективной оценки результатов современных методов исследования почечных артерий и при оперативных вмешательствах важно учитывать их длину и диаметр в зависимости от индивидуальных, половых, возрастных особенностей и в связи с соматотипом. Информация относительно длины почечных кровеносных сосудов, в том числе в зависимости от возрастного периода организма неоднозначна. Так, в одних работах утверждается, что почечные артерии длиннее в молодом возрасте, в то время как в других — в старческом [3, 11, 14, 15]. Что касается зависимости длины сосудов от половой принадлежности, то мнения авторов тоже расходятся. Одни считают, что артерии длиннее у женщин, по данным других — у мужчин [17, 19, 20].

На основании анализа небольших выборок отдельные авторы [33] приводят данные, что максимальная длина почечных артерий у взрослых людей справа составляет 7,9 см, слева — 6,3 см; минимальная их длина — 5,0 и 3,5 см соответственно, средняя величина справа 6,16 см, слева — 4,75 см.

Длина добавочных почечных артерий, как показано в отдельных источниках [29], варьирует в большем диапазоне (49 мм — справа и 33 мм — слева), чем длина основных почечных артерий (45 мм — справа и 37 мм — слева). Примерно такие же показатели получены при среднестатистической обработке наблюдений [10]: длина правой основной почечной артерии составляет  $42 \pm 2,1$  мм, а левой почечной артерии —  $32,1 \pm 0,24$  мм. При небольших выборках эти показатели значительно отличаются. По результатам исследования [32], длина правой почечной артерии колеблется от 55 до 74 мм (средняя — 65 мм), левой — от 48 до 67 мм (средняя — 48 мм).

По данным литературы [26], хирургическая длина почечных артерий у взрослых варьирует от 35 до 60 мм, слева — от 20 до 50 мм. По данным других исследований, этот параметр колеблется в широком диапазоне — от 2 до 79 мм, составляя в среднем 48 мм [2], а анатомическая длина почечных артерий — от 43 до 91 мм.

Анализ изученных источников литературы свидетельствует о неоднозначности, а иногда и

противоречивости данных о втором важном морфометрическом параметре почечных артерий — их диаметре (калибре). По данным некоторых авторов [33], диаметр правой почечной артерии у взрослых людей варьирует в пределах от 3,5 до 8,0 мм, составляя в среднем 5,48 мм. В отдельных литературных источниках приводятся данные, что диаметр просвета правой и левой почечных артерий у взрослых людей одинаков, в среднем он равен  $7,0 \pm 0,2$  мм [26]. В других работах [32] приводятся данные, что диаметр основных почечных артерий варьировал от 5,1 до 6,3 мм, а добавочных — от 2,0 до 4,5 мм.

В доступной литературе приводятся данные о зависимости диаметра артерий почки от их числа [4, 5, 6, 13]. При наличии одиночных (главных) почечных артерий у взрослых людей их калибр колеблется от 4 до 11 мм, чаще — 6–8 мм [11]. При наличии одной добавочной артерии диаметр основной почечной артерии варьирует от 4 до 9 мм, а диаметр добавочной может составлять от 2 до 4 мм [32]. Наличие 2-х добавочных артерий приводит к уменьшению диаметра основной почечной артерии до 3–7 мм при диаметре каждой из добавочных 2–5 мм.

Результаты отдельных исследований свидетельствуют, что средний диаметр почечных артерий (при отсутствии добавочных артерий) составляет 4,7 мм (от 2,6 до 6 мм), а при наличии добавочной артерии равен 3,5 мм (от 2,4 до 5 мм), в то время как средний диаметр прободающих артерий почки может составлять 5,3 мм, варьируя от 3,3 до 6,0 мм [34].

При наличии добавочных почечных артерий показано, что диаметр нижнеполюсных добавочных артерий в 2–3 раза больше диаметра добавочных артерий, идущих к верхнему полюсу почки. В возрастном аспекте показано, что диаметр почечных артерий зависит от периода новорожденности и до 16 лет увеличивается в 3,5 раза, с наибольшими приростами в возрасте от 3 до 8 лет, а в пожилом и старческом возрасте, как ими установлено, главный ствол почечной артерии имеет диаметр, в среднем равный 4,7 мм. У лиц зрелого возраста он составляет примерно 5,5 мм [19, 20].

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о многовекторности морфологических работ по исследованию почечных артерий. Однако описания различных аспектов анатомии и топографии почечных сосудов, уровня отхождения почечных артерий, их формы, индивидуальной изменчивости и аномалий до настоящего времени не всегда однозначны, а иногда и противоречивы. Ситуация усложняется еще и путаностью предлагаемой различными авторами терминологии, которую они используют при освещении данной проблемы. Имеющиеся морфометрические данные по почечным артериям варьируют в

большом цифровом диапазоне. Противоречия и неоднозначность результатов исследования, на наш взгляд, можно объяснить небольшим объемом выборки, отсутствием учета половой принадлежности и возрастной периодизации.

Особенно следует подчеркнуть, что практически во всех работах, посвященных вопросам анатомии, топографии и морфометрическим характеристикам почечных артерий, не учитываются два важных фактора: 1) индивидуальные особенности морфологии почки и 2) тип телосложения человека.

Вышеизложенное обуславливает необходимость продолжения исследований, имеющих важное прикладное значение по вариантной морфологии и топографии артерий почек у человека.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Никулин, А. А. К вопросу об особенностях строения и иннервации кровеносных сосудов / А. А. Никулин // Труды Рязанского медицинского института: сб. науч. тр. — Рязань, 1965. — С. 142–157.
2. Комиссаров, Б. П. Аномалии почечных сосудов и трансплантация почки / Б. П. Комиссаров // В кн.: Трансплантация органов и тканей в эксперименте. — 1966. — № 2. — С. 119–124.
3. Айвар, Ю. П. Кровоснабжение почек / Ю. П. Айвар // В кн.: Физиология сосудистой системы. — 1984. — С. 501–523.
4. Бочаров, В. Я. Аномалии экстраорганных кровеносных сосудов почек человека / В. Я. Бочаров // В кн.: Вопросы анатомии кровеносных сосудов почек человека. — Душанбе, 1964. — С. 34.
5. Цакадзе, Л. О. Множественные почечные артерии и их значение в хирургии аневризмы брюшной аорты / Л. О. Цакадзе, В. А. Соловьев // Вестник хирургии. — 1975. — № 2. — С. 53–54.
6. Шумаков, В. И. Вопросы сосудистой хирургии в проблеме пересадки почки в клинике / В. И. Шумаков // Вестник хирургии. — 1975. — № 2. — С. 50–53.
7. Болгарский, И. С. О частоте множественных почечных артерий / И. С. Болгарский // Урология и нефрология. — 1965. — № 4. — С. 16–24.
8. Шилова, А. В. К вопросу о множественности почечных артерий / А. В. Шилова // Арх. анат. — 1932. — Т. 12, № 1. — С. 171–173.
9. Вайнштейн, А. С. К вопросу о множественности почечных артерий / А. С. Вайнштейн // Урология. — 1941. — № 1. — С. 35–37.
10. Бурых, М. П. К асимметрии почечных артерий и их ветвей / М. П. Бурых // В кн.: Сердечно-сосудистая патология: сб. науч. трудов. — Харьков, 1973. — С. 14–16.
11. Коптева, Е. Е. Материалы к вопросу об изменчивости почечных артерий / Е. Е. Коптева // Труды Саратовского мед. инст-та. — 1960. — Т. 31. — С. 234–236.
12. Коптева, Е. Е. О характере ветвления почечных артерий человека и взаимосвязь его с формой почки / Е. Е. Коптева // Тез. докл. научной конф. морфологов Восточной Сибири. — Иркутск, 1961. — С. 161–162.
13. Руденская, Э. С. Множественные почечные артерии человека / Э. С. Руденская, Т. С. Гусейнов // Арх. анат. — 1977. — № 12. — С. 54–56.
14. Дианова, Е. В. Возрастные особенности почечных артерий человека / Е. В. Дианова, С. М. Шлахтер // Материалы Всесоюз. науч. конф. по возрастной морфологии. — Самарканд, 1972. — С. 53–54.
15. Каплунова, О. А. Морфологические аспекты возрастной адаптации артериальных сосудов почек человека при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях / О. А. Каплунова // Арх. анат. — 1988. — Т. 95, № 8. — С. 36–43.
16. Пантелеев, С. В. Формирование анатомических структур почки человека во внутриутробном периоде развития / С. В. Пантелеев, Л. В. Вихарева, Н. Г. Мальцева // Морфология. — 2000. — Т. 117, № 3. — С. 93–94.
17. Тоидзе, Ш. С. О некоторых возрастных особенностях почечных артерий / Ш. С. Тоидзе, Ш. И. Кеванишвили, М. А. Данелия // Тр. Тбилис. мед. инст-та. — Тбилиси, 1974. — Т. 24. — С. 3–7.
18. Валишин, Э. С. Артериальное русло почек и его терминальные отделы в эмбрио- и филогенезе / Э. С. Валишин // Арх. анат. — 1974. — Т. 68, № 7. — С. 54–62.
19. Васильева, В. А. Артериальное кровоснабжение почки в различных возрастных периодах / В. А. Васильева // Материалы докл. симпозиума «Основные закономерности роста и развития детей и критерии периодизации». — Одесса, 1975. — С. 149–150.
20. Дианова, Е. В. Некоторые данные об изменениях внутриорганных структур почечных артерий у людей пожилого и преклонного возраста / Е. В. Дианова, С. М. Шлахтер // Тр. Волгоградского мед. инст-та. — Волгоград, 1970. — № 2. — С. 433–435.
21. Асфандияров, Ф. Р. Варианты строения почечной артерии человека на этапах пренатального онтогенеза / Ф. Р. Асфандияров // Морфология. — 2000. — Т. 117. — С. 7–15.
22. Мухтаров, А. М. Аномалии почечных артерий и их клиническое значение / А. М. Мухтаров, И. С. Болгарский // Материалы II-го Всес. съезда урологов. — Киев, 1978. — С. 55–56.
23. Шендрик, Ю. Г. Рентгенологическая анатомия почечных артерий / Ю. Г. Шендрик // Матер. II-го Всес. съезда урологов. — Киев, 1978. — С. 24–26.
24. Якубовская, Е. В. Варианты почечных артерий, вен и их ветвей и образования нижней полой вены / Е. В. Якубовская // Тр. Запорож. инст-та усовершенствования врачей. — Запорожье, 1960. — Т. 2. — С. 103.
25. Худайбердыев, Д. К вопросу о добавочных артериях почки / Д. Худайбердыев // Здравоохранение Туркмении. — 1962. — № 5 — С. 16.
26. Баран, Е. А. Хирургическая анатомия внеорганных почечных сосудов человека / Е. А. Баран, А. С. Переверзев // Урология. — 1974. — С. 8–13.
27. Аскеров, Р. А. Редкий случай добавочных сосудов почки / Р. А. Аскеров // Азерб. мед. журн. — 1962. — № 12. — С. 78.
28. Ризаев, У. М. Анатомические варианты взаиморасположения мест отхождения почечных, верхней брыжеечной артерий и чревного ствола и их значение для прижизненной селективной катетеризации / У. М. Ризаев // Мед. журнал Узбекистана. — 1974. — № 6. — С. 53–56.
29. Букин, Ю. В. К анатомии артерий почек / Ю. В. Букин // Здравоохранение Казахстана. — 1942. — № 1. — С. 20–21.
30. Василенко, В. А. Некоторые анатомические варианты сосудов почек / В. А. Василенко // В кн.: Сб. науч. тр. Ивановского мед. ин-та. — 1958. — Т. 18. — С. 110.
31. Айвазян, А. В. Морфологические и физиологические особенности почечных сосудов человека / А. В. Айвазян // Урология — 1963. — № 6. — С. 9–11.
32. Satyapal, K. S. Additional renal arteries: incidence and morphometry / K. S. Satyapal, A. A. Haffeejee, B. Singh // Surg. Radiol. Anat. — 2001. — № 23(1). — P. 33–38.
33. Дианова, Е. В. Количественные данные по почечной артерии человека / Е. В. Дианова // Сб. науч. работ по анатомии кровеносной системы. — Волгоград, 1964. — С. 259–264.
34. Ременник, С. С. Добавочные сосуды почек / С. С. Ременник, Л. Е. Легенко, Т. А. Пенчук // Здравоохранение Туркменистана. — 1972. — № 2. — С. 8–9.
35. Борейшо, Г. К. Типы ветвления сосудов почек / Г. К. Борейшо // Тр. Томского мед. ин-та. — 1946. — Т. 13. — С. 176–177.
36. Голубев, А. А. К хирургической анатомии артерий почек / А. А. Голубев // В кн.: I-й съезд хирургов Северо-Кавказского края. — Ростов н/Д, 1926. — С. 151.
37. Хоменко, В. Ф. К хирургической анатомии артериальных сосудов почки / В. Ф. Хоменко // Урология. — 1959. — № 3. — С. 13–14.

Поступила 13.08.2012

УДК 611.959:616-009.7-073.75

## ЕСТЬ ЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНОЙ СВЯЗКИ?

А. М. Юрковский

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Цель исследования: определить обоснованность использования концепции патологического континуума при поражении подвздошно-поясничной связки.

*Материал исследования:* публикации, содержащие информацию о гистопатологии и лучевой семиотике поврежденных связок, в частности, подвздошно-поясничной связки, размещенные в ресурсах PubMed.

*Результаты.* Выделены основные гистологические и лучевые признаки, соответствующие стадиям реактивных, обратимых и необратимых изменений.

*Заключение.* Сделан вывод о целесообразности использования концепции патологического континуума применительно к подвздошно-поясничной связке.

**Ключевые слова:** подвздошно-поясничная связка, патологический континуум.

## IS ILIOLUMBAR LIGAMENT PATHOLOGY A CONTINUUM?

A. M. Yurkovskiy

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Oncological Clinic

*Purpose:* to determine the validity of the concept of a continuum of pathological lesions in the iliolumbar ligament.

*Materials and methods:* publications containing information on the histopathology of radiation and the semiotics of ligament injuries, in particular, the iliolumbar ligament, found in the Resource PubMed.

*Results.* The main beam and histological signs of corresponding stages of reactive changes, phase changes and reversible stage of irreversible change are highlighted.

*Conclusion.* It is concluded that the usefulness of the concept of a pathological continuum in relation to the iliolumbar ligament is undoubted.

**Key words:** iliolumbar ligament, ligament's pathology a continuum.

### **Введение**

Возникновение синдрома боли в нижней части спины (СБНС) связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата. К структурам, повреждение которых может стать причиной СБНС, относят фиброзные кольца, дугоотростчатые суставы, тораколумбальную фасцию и связки [1, 2, 3].

Удельный вес патологии связок в структуре возможных причин СБНС по некоторым оценкам достигает 8,9 % [3]. Причем чаще всего в качестве структуры, потенциально способной инициировать СБНС, рассматривается подвздошно-поясничная связка (ППС) [3–6]. Под действием различных факторов ППС может либо повреждаться [1–7], либо, как и другие связки изменяться в соответствии с принципом «*form follows function*» [8, 9, 10].

Возникающие при этом в ППС изменения подобны тем, которые возникают в сухожилиях и связках добавочного скелета [10, 11]. Это означает, что механизмы формирования как адаптационных, так и патологических изменений в указанных структурах общие [10, 11, 12]. Последнее и позволяет рассматривать изменения ППС с тех же позиций, что и изменения сухожилий/связок других локализаций, то есть с позиций концепции патологического континуума.

Сама идея патологического континуума не нова и уже предлагалась ранее [13, 14], однако возможность ее использования применительно к ППС до сих пор не обсуждалась.

### **Цель работы**

Определить обоснованность использования концепции патологического континуума

при патологических изменениях подвздошно-поясничной связки.

### **Материал и методы исследования**

Публикации, содержащие информацию о гистопатологии и лучевой семиотике поврежденной связки, в частности, подвздошно-поясничной связки, размещенные в ресурсах PubMed и ряде рецензируемых русскоязычных изданий.

### **Результаты и обсуждение**

Структурные изменения ППС являются результатом взаимодействия множества факторов. При этом есть основания полагать, что вне зависимости от их характера возникающие изменения проходят определенные стадии: реактивных изменений ↔ потенциально обратимых изменений → необратимых изменений. Причём каждой из этих стадий, судя по всему, соответствует своя лучевая семиотика и своя гистологическая картина.

Стадия реактивных изменений представляет собой кратковременное адаптивное и относительно гомогенное утолщение части сухожилия или связки, обеспечивающее перераспределение (уменьшение) нагрузки на единицу площади поперечного сечения [14]. Такая адаптация отличается от нормальной адаптации к нагрузке, при которой наблюдается лишь незначительное изменение толщины [15] и (или) же образование в области энтезов фиброзного хряща [9, 10].

Есть основания полагать, что такие изменения свойственны и ППС [10]. Во всяком случае утолщение этой связки отмечено у артистов балета и спортсменов, причем как у тех, у кого был болевой синдром, так и у тех, у кого его не было на момент обследования [3].

Пока подтверждение тому, что такие реактивные изменения могут возникать в ответ на перегрузку, получено только при изучении сухожилий *in vivo* [16] и *in vitro* [17].

Для этой стадии свойственна невоспалительная клеточная реакция, заключающаяся в метаплазии и пролиферации клеток. Клетки становятся подобными хрящевым, в них появляется большое количество эндоплазматических органелл. Смысл этих изменений в увеличении синтеза так называемых больших протеогликанов (агрекана и версикана) и некоторых гликопротеидов (гиалуронана) с последующим увеличением количества связанной воды во внеклеточном матриксе. Целостность коллагеновых волокон в основном сохраняется, хотя может быть некоторая продольная сепарация. При этом каких-либо изменений нейроваскулярных структур не отмечается [14].

Такие реактивные изменения (иначе — быстрая адаптация) отличаются от истинной адаптации, при которой происходят (в течение длительного времени) изменения в структуре и (или) механических свойствах связки. Применительно, например, к сухожилиям длительность периода быстрой адаптации может быть от нескольких минут до нескольких дней (то есть до тех пор, пока не произойдут изменения, требующие более длительного времени, а именно: изменения в структуре или же механических свойствах) [14]. В норме истинная адаптация происходит в течение 20 дней, через посредство так называемых малых протеогликанов [18, 19, 20]. Например, по данным J. Parkinson (2010), уровень больших протеогликанов в неизменных связках надколенника в сравнении со связками, измененными вследствие перегрузки, был незначительным, причем в неизменных связках преобладал синтез малых (богатых лейцином) протеогликанов [20].

Методами визуализации на этом этапе отмечается утолщение связки. Сонографически определяются интактные пучки коллагена с разбросанными между ними гипэхогенными участками [14, 17]. Интенсивность МРТ сигнала либо минимальная, либо не меняется вовсе. Эти изменения являются следствием увеличения количества связанной воды (благодаря увеличению выработки протеогликанов) [14]. И, как полагают, в эту стадию у сухожилия или же связки есть потенциал для возвращения к нормальному состоянию: либо посредством уменьшения нагрузки, либо посредством увеличения промежутка времени между эпизодами перегрузки (т. е. при наличии достаточного времени для восстановления) [14, 21]. Возможность такого перехода из стадии реактивных изменений к норме уже была продемонстрирована в нескольких исследованиях [22, 23]. Однако применительно к ППС таких данных нет.

Изменения во второй стадии в общих чертах подобны тем, которые выявляются при реактивных изменениях. Однако есть и особенности: определяется более выраженная дезорганизация внеклеточного матрикса в сочетании с увеличением количества клеток (главным образом, хондроцитов и некоторых миофибробластов). Естественно, это приводит к заметному увеличению синтеза протеогликанов и коллагена [18, 19, 20]. Причем темп прироста больших протеогликанов более высокий в измененных связках в отличие от неизменных [20].

По мнению J. Parkinson (2010), усиленный синтез протеогликанов в измененных сухожилиях и связках может быть вызван повышением уровня факторов роста и цитокинов (например, интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли) в результате повторного эпизода механической нагрузки. Эти же факторы роста и цитокины могут активировать и ферменты, приводящие к дезорганизации внеклеточного матрикса, что, кстати, и наблюдается в ряде случаев при лигаменто- и тендинопатиях, обусловленных перегрузкой [20]. В эту стадию сепарация волокон коллагена выражена больше, чем при реактивных изменениях. Кроме того, может отмечаться увеличение количества кровеносных сосудов (неоваскуляризация) и вращение нервов [24].

Данные визуализации в эту стадию отражают усиливающуюся дезорганизацию внеклеточного матрикса, увеличение толщины связки/сухожилия и дезорганизацию волокон коллагена. При этом сонографически определяется неоднородность фибриллярной текстуры и небольшие гипэхогенные фокусы [14, 17, 25]. Кроме того, отмечается увеличение количества сосудов при цветном или энергетическом доплеровском картировании. Причем локальное повышение температуры в зоне интереса, по информации J. L. Cook и C. R. Purdam (2009), позволяет улучшить визуализацию сосудов [14]. На МРТ также выявляется увеличение толщины связок/сухожилий и увеличение интенсивности сигнала. В отличие от реактивных изменений эти повреждения носят более локальный (фокальный) характер [15]. Такие изменения в свое время были описаны у молодых пациентов, имевших в анамнезе длительную перегрузку сухожилий [26].

Что касается ППС, то сонографические изменения, напоминающие вышеуказанные, были описаны у молодых спортсменов и артистов балета. Причем это были локальные (преимущественно в зоне прикрепления данной связки к подвздошной кости) изменения в виде разрушения связочной структуры с анэхогенными (кистозными) полостями, кальцификатами и утолщением надкостницы крыла подвздошной кости [3]. К сожалению, информации о том, проводилась

ли в приведенных случаях гистологическая верификация, в публикации С. П. Миронова с соавт. (2001) нет.

Дальнейшее развитие процесса в значительной мере предопределяется кратностью приложения нагрузки, промежутком времени, в течение которого связка подвергалась перегрузке [14], и исходным состоянием ППС (например, наличием дистрофических изменений) [17, 25]. Уместно отметить, что на исходное состояние существенное влияние оказывает возрастной фактор (по материалам одного из исследований *in vitro*, имеется статистически значимая зависимость выраженности дистрофических изменений в ППС от возраста) [25].

Как полагают, обратимость процесса на этой стадии возможна при условии снижения нагрузки и проведения определенных лечебных мероприятий [14]. Однако такой вариант развития событий продемонстрирован пока только в отношении сухожилий [27]. Относительно же ППС такой информации нет.

Стадия выраженных дистрофических изменений, иначе — стадия необратимых изменений довольно подробно описана в публикациях применительно к сухожилиям (*in vitro* и *in vivo*) [28, 17] и *in vitro* — применительно к ППС [25].

Характеризуется этот этап прогрессирующими изменениями внеклеточного матрикса и клеток [14]. Гистологически выявляются зоны с погибшими клетками (из-за апоптоза, повреждения или же вследствие так называемого теночитарного истощения) [29, 30]. Появляются и зоны без клеток.

К слову, изменения клеток всегда ассоциированы с изменениями внеклеточного матрикса, в том числе и при гистологическом исследовании так называемых «бессимптомных» сухожилий [31, 32, 33]. Но на данной стадии эти изменения более выражены как со стороны клеток, о чем было сказано выше, так и со стороны внеклеточного матрикса. Изменения эти представляют собой большие зоны дезорганизации матрикса, заполненные продуктами его распада. На этих же участках отмечается и усиленная васкуляризация [14]. Обычно такие участки дегенерации расположены между участками с менее выраженными изменениями или же вовсе не измененными.

При этом сонографически определяются гипоэхогенные зоны с плохо дифференцируемыми немногочисленными пучками коллагена [14, 17, 25]. Отмечается увеличение количества сосудов (ЦДК, ЭДК). При МРТ-исследовании отмечается увеличение толщины и интенсивности сигнала от связки [14].

Обратимость патологических изменений на данном этапе можно считать маловероятной. Во всяком случае, каких-либо данных, которые бы

могли подтвердить возможность обратного развития процесса, обнаружить не удалось, хотя можно предположить, что возможности для частичного восстановления функции все же есть.

Изменения такого типа нередко отмечают в ППС у пожилых людей [25], хотя могут быть и в других возрастных группах [10]. При этом выявляются один или несколько фокусов поражения с утолщением или же без утолщения связки. Причем чаще всего эти изменения обнаруживаются в области прикрепления связки к крылу подвздошной кости (то есть в вентро-краниальной части *tuberositas iliaca*, ниже места прикрепления медиальной части *m. quadratus lumborum*) [3, 10].

В интерпретации выявленных изменений может помочь анамнез: обычно пациенты указывают на повторяющиеся приступы боли, которые могут быть рецидивирующими (как правило, это происходит в случае возникновения ситуации, приводящей к перегрузке связки).

В этой стадии существует высокий риск повреждения и сухожилий, и связок. Так, по сообщению S. Nehrer с соавт. (1997), у 28 % пациентов с длительным болевым синдромом, находившихся под наблюдением в течение 28–60 месяцев и имевших изменения на сонограммах в виде прогрессирующего утолщения и ограниченного патологического изменения эхо-структуры, произошел разрыв ахиллова сухожилия [37]. Причем повреждение (механическое) связок может произойти при достаточно низком уровне нагрузки. Например, по экспериментальным данным Р. Р. Provenzano с соавт. (2002), структурные повреждения могут быть отмечены уже при напряжении, превышающем на 5,14 % предустановленный уровень нагрузки [31, 32], а по другим данным, при еще более низкой нагрузке — 2,5–4,5 % [34, 35].

Есть основание полагать, что ППС не является исключением. Во всяком случае есть данные Т. Е. Р. Gocher (1934), в соответствии с которыми удельный вес повреждений ППС в группе пациентов с так называемыми «*back minor injury*» достигает 11,9 % [36]. Но, к сожалению, каких-либо более новых данных на этот счет нет.

По мнению П. Л. Жаркова с соавт. (2001), вероятность повреждения связки, измененной дистрофическим процессом, гораздо выше, чем неизменной [5]. И основание для такого предположения есть: так, например, по данным Р. Kannus и L. Jozsa (1991), дистрофические изменения при гистологическом исследовании были выявлены в 97 % разорванных сухожилий [16]. Причем вероятность такого повреждения, по мнению Е. Blain с соавт. (2004), увеличивается с возрастом вследствие уменьшения содержания воды, гликозаминогликанов и увеличенной экспрессии матриксной металло-

протеиназы-9 (причем при несущественном изменении коллагена) [39]. Кстати, данные, подтверждающие взаимосвязь возраста и изменений внеклеточного матрикса получены и при гистологическом исследовании ППС [25].

Отмечая определенное сходство изменений, возникающих в ответ на перегрузку в ППС и в связках/сухожилиях иных локализаций, не стоит забывать, что каждая из этих структур обладает своими, только ей присущими свойствами, как раз и предопределяющими их способность реагировать на перегрузки [40]. Влияние же возрастного фактора скорее всего сказывается на динамике формирования патологического эхо-паттерна [17].

### Заключение

Есть основание рассматривать изменения ППС как континуум, представляющий собой последовательную смену стадий: реактивных изменений ↔ потенциально обратимых изменений → необратимых изменений (движение вдоль этого континуума может быть как в одном, так и в другом направлении, естественно, если речь не идет о стадии необратимых изменений).

Связки, оказавшиеся в состоянии перегрузки, отличаются от неизмененных связок структурой и метаболизмом (причем динамика метаболических процессов имеет свою специфику как в случае адаптивного, так и в случае репаративного процессов).

Лучевая семиотика тесно взаимосвязана с вышеуказанными процессами, а значит, может быть использована для дифференцирования адаптивных и репаративных процессов.

Использование методов медицинской визуализации с целью определения стадии патологического континуума ППС в настоящее время затруднено из-за отсутствия четких представлений относительно того, какие проявления могут быть отнесены к той или иной стадии.

Необходимо проведение дальнейших исследований, а именно: сопоставление данных лучевых и морфологических исследований, проведение проспективных исследований (с целью поиска взаимосвязи между клиническими проявлениями и изменениями ППС, выявляемыми методами визуализации).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Panjabi, M. M.* A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction / M. M. Panjabi // *Eur. Spine J.* — 2006. — Vol. 15. — P. 668–676.
2. Immunohistochemical demonstration of nerve endings in iliolumbar ligament / E. Kiter [et al.] // *Spine.* — 2010. — Vol. 35, Issue 4. — P. 101–104.
3. *Миронов, С. П.* Поясничные боли у спортсменов и артистов балета: патология пояснично-подвздошной связки / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова, А. И. Крупаткин // *Вестник травматол. ортопед.* — 2001. — № 4. — С. 14–21.
4. *Sims, J. A.* The role of the iliolumbar ligament in low back pain / J. A. Sims, S. J. Moorman // *Medical Hypotheses.* — 1996. — Vol. 46, Issue 6. — P. 511–515.
5. The influence of slouching and lumbar support on iliolumbar ligaments, intervertebral discs and sacroiliac joints / Ch. J. Snijders [et al.] // *Clinic. Biomech.* — 2004. — Vol. 19. — P. 323–329.
6. Effects of slouching and muscle contraction on the strain of the iliolumbar ligament / Ch. J. Snijders [et al.] // *Man. Ther.* — 2008. — P. 325–333.
7. *Жарков, П. Л.* «Поясничные» боли / П. Л. Жарков, А. П. Жарков, С. М. Бубновский. — М.: Юниартпринт, 2001. — 143 с.
8. *Pauwels, F.* Gesammelte Abhandlungen zur funktionellen Anatomie des Bewegungsapparates / F. Pauwels. New York: Springer Verlag, 1965. — 601 p.
9. *Benjamin, M.* Fibrocartilage / M. Benjamin, E. J. Evans // *J. Anat.* — 1990. — Vol. 171. — P. 1–15.
10. *Viehofer A. F.* Die molekulare Zusammensetzung der extrazellulären matrix des lig. iliolumbale des menschen / A. F. Viehofer. — Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2011. — 69 p.
11. *Bogduk, N.* Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum / N. Bogduk. — Edinburgh.: Churchill Livingstone, 2005. — P. 39–48.
12. *Danielson, P.* Reviving the «biochemical» hypothesis for tendinopathy: new findings suggest the involvement of locally produced signal substances / P. Danielson // *Br. J. Sports. Med.* — 2009. — Vol. 43. — P. 265–268.
13. *Neer, C. S.* Impingement lesions / C. S. Neer // *Clin. Orthop. Related Res.* — 1983. — Vol. 173. — P. 70–77.
14. *Cook, J. L.* Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy / J. L. Cook, C. R. Purdam // *Br. J. Sports Med.* — 2009. — Vol. 43. — P. 409–416.
15. Human tendon behaviour and adaptation, in vivo / S. P. Magnusson [et al.] // *J. Physiol.* — 2008. — Vol. 586. — P. 71–81.
16. Tenocyte responses to mechanical loading in vivo: A role for local IGF-I signaling in early tendinosis / A. Scott [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* — 2007. — Vol. 56, № 3. — P. 871–881.
17. *Юрковский, А. М.* Сопоставление сонографических и гистологических данных при дистрофических изменениях сухожилий надколенника и четырехглавой мышцы бедра / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2009. — № 3. — С. 52–57.
18. *Samiric, T.* Characterisation of proteoglycans and their catabolic products in tendon and explant cultures of tendon / T. Samiric, M. Z. Ilic, C. J. Handley // *Matrix Biol.* — Vol. 23, Issue 2. — P. 127–140.
19. Collagens, Proteoglycans, MMP-2, MMP-9 and TIMP sin Human / E. Karousou [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2008. — Vol. 466. — P. 1577–1582.
20. Change in proteoglycan metabolism is a characteristic of human patellar tendinopathy / J. Parkinson [et al.] // *Arthritis & Rheumat.* — Vol. 62, № 10. — 2010. — P. 3028–3035
21. Effects of 20 days of bed rest on the viscoelastic properties of tendon structures in lower limb muscles / K. Kubo [et al.] // *Br. J. Sports. Med.* — 2004. — Vol. 38. — P. 324–330.
22. Prospective imaging study of asymptomatic patellar tendinopathy in elite junior basketball players / J. Cook [et al.] // *Ultrasound Med.* — 2000. — Vol. 19. — P. 473–479.
23. *Malliaras, P.* Changes in anteroposterior patellar tendon diameter support a continuum of pathological changes / P. Malliaras, J. Cook // *Br. J. Sports Med.* — 2011. — Vol. 45. — P. 1048–1051.
24. *Danielson, P.* Distribution of general (PGP 9.5) and sensory (substance P/CGRP) innervations in the human patellar tendon / P. Danielson, H. K. Alfredson, S. Forsgren // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* — 2006. — Vol. 14. — P. 125–132.
25. *Юрковский, А. М.* Сопоставления сонографических и гистологических данных при дистрофических изменениях подвздошно-поясничной связки / А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* — 2011. — № 4. — С. 74–77.
26. Patellar tendinopathy in junior basketball players: A controlled clinical and ultrasonographic study of 268 patellar tendons in player saged 14–18 years / J. L. Cook [et al.] // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* — 2000. — Vol. 10. — P. 216–220.
27. *Ohberg, L.* Eccentric training in patients with chronic Achilles tendinosis: normalized tendon structure and decreased thickness at follow up / L. Ohberg, R. Lorentzon, H. Alfredson // *Br. J. Sports Med.* — 2004. — Vol. 38. — P. 8–11.
28. *Kraushaar, B.* Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies / B. Kraushaar, R. Nirschl // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 1999. — Vol. 81-A. — P. 259–278.
29. Excessive apoptosis in patellar tendinopathy in athletes / O. Lian [et al.] // *Am. J. Sports Med.* — 2007. — Vol. 35. — P. 605–611.
30. Tenocyte apoptosis in the torn rotator cuff: a primary or secondary pathological event? / K. Lundgreen [et al.] // *Br. J. Sports Med.* — 2011. — Vol. 45. — P. 1035–1039.
31. Abnormal tenocyte morphology is more prevalent than collagen disruption in asymptomatic athletes' patellar tendons / J. L. Cook [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2004. — Vol. 22. — P. 334–338.

32. Subfailure damage in ligament: a structural and cellular evaluation / P. P. Provenzano [et al.] // *J. Applied Physiology*. — 2002. — Vol. 92, № 1. — P. 362–371.
33. Healing of subfailure ligament injury: comparison between immature and mature ligaments in a rat model / P. P. Provenzano [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2002. — Vol. 20, № 5. — P. 975–983.
34. The mechanical properties of rat tail tendon / B. J. Rigby [et al.] // *J. Gen. Physiol.* — 1959. — Vol. 43. — P. 265–289.
35. Viidik, A. Simultaneous mechanical and light microscopic studies of collagen fibers / A. Viidik // *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* — 1972. — Vol. 136. — P. 204–212.
36. Gopher, T. E. P. Minor back injuries / T. E. P. Gopher // *Cal. West. Med.* — 1934. — Vol. 40, № 4. — P. 234–238.
37. Clinical and sonographic evaluation of the risk of rupture in the Achilles tendon / S. Nehrer [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* — 1997. — Vol. 116. — P. 14–18.
38. Kannus, P. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients / P. Kannus, L. Jozsa // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 1991. — Vol. 73. — P. 1507–1525.
39. Changes in tendon extracellular matrix composition with age / E. Blain [et al.] // *International J. Experiment. Pathol.* — 2004 — Vol. 85, Issue 1. — P. 33–34.
40. Rumian, A. P. Tendons and ligaments are anatomically distinct but overlap in molecular and morphological features — a comparative study in an ovine model / A. P. Rumian, A. L. Wallace, H. L. Birch // *J. Orthop. Res.* — 2007. — Vol. 25, № 4. — P. 458–464.

Поступила 12.01.2012

УДК 535.423+617.7

## О ПЕРСПЕКТИВАХ РАЗВИТИЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ (обзор литературы)

Л. И. Краморева, Ю. И. Рожко

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

В статье изложены основные принципы и возможности оптической когерентной томографии как метода исследования патологий в области медицинской диагностики. Рассмотрены недостатки метода и намечен круг задач, связанных с улучшением разрешающей способности томографов благодаря использованию квазибездифракционных пучков в качестве зондирующего излучения.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, квазибездифракционный пучок, аксиально-латеральное разрешение.

## ON PERSPECTIVES FOR DEVELOPMENT OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (literature review)

L. I. Kramoreva, Yu. I. Rozhko

Gomel State Medical University  
Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The article covers the basic principles and possibilities of optical coherent tomography as a method of pathology investigation in medical diagnostics. The study also considers the disadvantages of OCT-method and problems connected with the improvement of tomography due to the use of quasi-nondiffractive beam as probe radiation.

Key words: optical coherence tomography, quasi-nondiffractive beam, axial-lateral resolution.

### Влияние физических факторов зондирующего излучения и биообъекта на разрешение оптических томографов

Ограничение метода оптической системы ОКТ связывают, во-первых, с наличием зависимости аксиально-латерального разрешения от фокальной длины и радиуса сфокусированного зондирующего светового пучка, что определяется величиной числовой апертуры (NA) фокусирующей линзы. Например, при использовании объектива с высоким значением NA оптическое устройство будет иметь высокое поперечное разрешение, но малую глубину зондирования. При уменьшении NA возрастает глубина зондирования, но падает поперечное разрешение. В наиболее распространенных системах ОКТ на основе волоконно-оптического

интерферометра используются объективы с малой числовой апертурой. Одномодовое волокно играет роль пространственного фильтра, поэтому система подобна конфокальному микроскопу. При фокусировке объектного светового пучка на исследуемый объект локализуется определенная область. Размер этой области по глубине фокусировки равен:  $R_z = 1,8\langle\lambda\rangle / NA^2$  и определяет глубину зондирования оптической системы. При использовании низкокогерентных источников света повышение аксиальной разрешающей способности имеет место для значений числовой апертуры  $NA < 0,15$  [1].

Во-вторых, наличие в оптических схемах источника когерентного света, который генерирует пучок, имеющий гауссово распределение интенсивности в поперечном сечении, ограни-



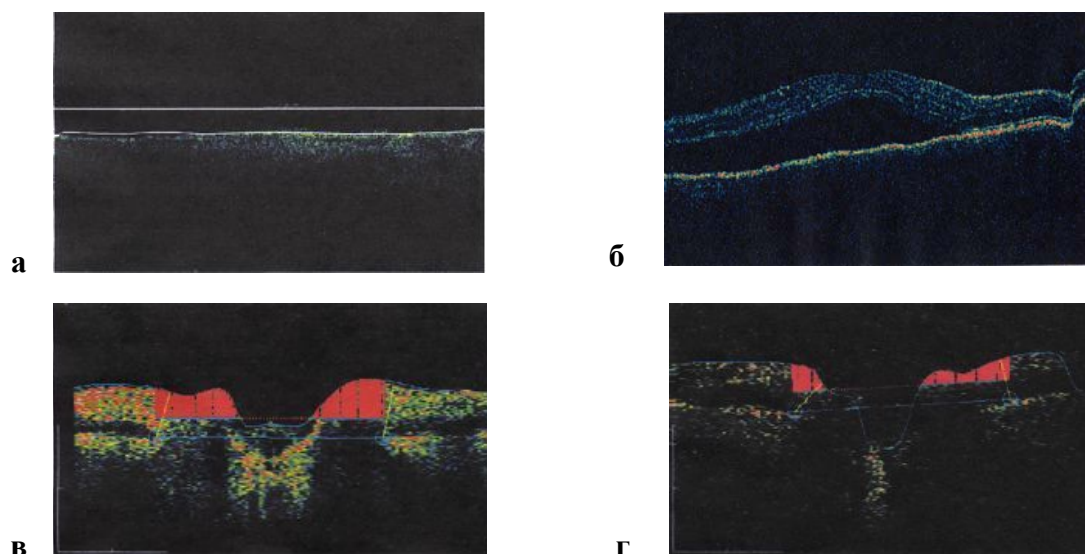
чивает аксиально-латеральное разрешение оптической системы, так как такой пучок подвержен дифракционному расплыванию даже при его распространении в свободном пространстве.

В-третьих, в оптических системах ОКТ негативно сказывается влияние тканевого светорассеяния на качество изображения. Иногда влияние светорассеяния можно уменьшить до финальной стадии регистрации и обработки изображения. Например, в коронарных сосудах циркуляция крови вызывает многократное светорассеяние зондирующего пучка, выражающееся феноменом «затухания» светового потока при прохождении через такие рассеивающие среды. Вследствие этого кровь может играть роль оптического экрана, что приводит к значительному ухудшению качества изображения. Влияние последнего можно уменьшить путем применения орошения свободного конца катетера физиологическим раствором, раздуванием баллона для катетеризации и другими методами, ограничивающими влияние кровотока в момент выполнения процедуры ОКТ-визуализации.

В области офтальмологии значительное светорассеяние возникает вследствие нарушения прозрачности оптических сред, например, при помутнении роговицы, катаракте или гемофтальме. В этом случае применение метода

ОКТ не позволяет определить причину частичной или полной потери зрения при имеющихся патологиях в макулярной области или в области зрительного нерва. На рисунке 1 (а) приведен пример неинформативного ОКТ-изображения сетчатки глаза у пациента с диагнозом «Катаракта».

После хирургического лечения по удалению мутного хрусталика, представляющего собой светорассеивающую среду, повторное ОКТ-исследование показало грубую патологию макулярной области сетчатки (отслойку) (рисунок 1 (б)). На рисунке 1 (в, г) представлены ОКТ-изображения зрительного нерва в норме и при наличии деструкции стекловидного тела. Таким образом, проведенные нами клинические исследования (рисунок 1 (а-г), электронная база данных «БД Томография» ОКТ сетчатки и зрительного нерва при глаукоме, зарегистрированная в Гос. регистре информ. ресурсов, свидетельство № 5760900663, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека») показали, что в условиях значительного тканевого светорассеяния получить четкое изображение сетчатки глаза не представляется возможным из-за уменьшения глубины фокуса зондирующего пучка, появления спекл-шумов.



**Рисунок 1 — ОКТ-изображения макулярной области и области зрительного нерва:**  
**а** — ОКТ-изображение макулярной области при наличии катаракты; **б** — ОКТ-изображение макулярной области после удаления дефективного хрусталика; **в** — ОКТ-изображение области зрительного нерва в норме; **г** — ОКТ-изображение области зрительного нерва в условиях грубой деструкции стекловидного тела

Проблемы уменьшения шумов на ОКТ-изображениях, возникающих в результате рассеяния излучения на сложной неоднородной объемной структуре исследуемого объекта, и определение параметров объекта на основе оценок характеристик интерференционного поля, которые нелинейно связаны с регистрируемой интенсивностью, решаются, в

основном, с помощью численных алгоритмов на стадии анализа изображения.

При описании интерферометрических сигналов в ОКТ на основе решения скалярного волнового уравнения показано, что аппаратную функцию интерферометра можно интерпретировать в частотной области как характеристику полосно-пропускающего фильтра с

шириной полосы, примерно равной величине, обратной длине когерентности  $L_c$ . Однако в приведенных расчетах не учитывался случайный характер рассеяния излучения в среде [2].

При многократном отражении внутри среды оптическое излучение теряет интенсивность и свойство когерентности. Длина свободного пробега фотона в биологической среде составляет менее 100 мкм для видимого и ближнего ИК диапазонов, что соответствует более чем двукратному отражению фотона в течение каждой пикосекунды [3]. Так как достоверную информацию о структуре среды несут только однократно отраженные фотоны, для корректной реконструкции изображения исследуемый слой образца должен быть очень тонким. Существует также и альтернативный вариант — это использование дорогостоящей фемтосекундной техники в ОКТ. Исследована возможность определения коэффициента однократного отражения по характеру зависимости мощности отраженного излучения от глубины зондирования  $P(z)$ . Показано, что наклон кривой  $P(z)$  пропорционален коэффициенту ослабления излучения  $\mu$  в однородной среде. Получено соотношение, которое связывает мощность отраженного излучения и коэффициент обратного рассеяния  $\mu_b$  [3].

На основе данных алгоритма построения карт обратного рассеяния и определения коэффициента ослабления рассеянного оптического излучения выполнена компьютерная реконструкция исследуемой среды [4]. Изучение модели сигнала ОКТ с учетом неоднородности среды и интерференционных эффектов, возникающих при многократном отражении внутри среды, проводилось при использовании расширенного принципа Гюйгенса-Френеля [5], разработанного для исследований свойств когерентности света в рассеивающих средах [6]. Однократно и многократно отраженные излучения рассматривались с учетом их вероятностей  $P_1 \approx \exp(-\mu z)$  и  $P_n \approx 1 - \exp(-\mu z)$ , где  $\mu$  — коэффициент рассеяния, а неоднородная среда характеризовалась вектором параметров:  $\mu$ , эффективным сечением обратного рассеяния, средним квадратичным значением угла рассеяния по ансамблю частиц.

Разработан алгоритм, позволяющий провести анализ и реконструкцию двухслойного объекта на основе трех параметров рассеивающей среды: общего коэффициента рассеяния, вероятности обратного рассеяния и дисперсии фазовой функции для малых углов рассеяния. Использование этого алгоритма в ОКТ позволяет значительно сократить время реконструкции отраженного сигнала и уменьшить спекловый шум. Однако точность реконструкции уменьшается при увеличении толщины слоя среды, поэтому предложенный алгоритм рекомендуется

использовать при диагностике слизистой оболочки маточной шейки, гортани, пищевода, так как эти виды тканей имеют очень тонкие слои [7].

Описание процессов рассеяния низкокогерентного оптического излучения в случайно неоднородной среде является очень сложной задачей, не позволяющей получить точные аналитические выражения. Поэтому оценка основных характеристик рассеяния для различных сред и моделирование процессов рассеяния производится методом Монте-Карло. Метод основан на моделировании траектории каждого отдельного фотона с учетом свойств среды и характеристик рассеяния. При достаточно большом числе рассчитанных траекторий фотонов этот метод позволяет количественно охарактеризовать особенности рассеяния излучения в конкретной среде [8].

#### **Новый подход к решению проблемы ограничений в оптических схемах ОКТ**

Квазибездифракционные бесселевы пучки и их суперпозиции могут быть использованы для решения проблемы, связанной с улучшением аксиально-латерального разрешения оптической системы ОКТ.

Интерес к классу квазибездифракционных световых пучков с точки зрения прикладной физики связан, прежде всего, с наличием большой фокальной длины пучка, что позволяет увеличить глубину зондирования оптических систем. Наиболее известным представителем такого рода интерференционных полей является бесселев световой пучок (БСП). Внутри фокальной длины пучка центральная зона БСП не испытывает дифракционного расплывания вдоль продольной координаты, а дифракция на периферии пучка обусловлена апертурными эффектами, которые вносятся формирующими оптическими элементами [9, 10]. Радиальное распределение интенсивности БСП представляет собой чередование интерференционных кольцевых максимумов и минимумов. В зависимости от порядка  $n$  функции Бесселя  $J_n(q\rho)$  (где  $q$  — поперечная компонента волнового вектора  $k$ ,  $q = k \sin(\gamma)$ ,  $\gamma$  — угол конуса БСП,  $\rho$  — радиальная координата) центральная зона БСП содержит либо максимум в виде круглого светлого пятна при  $n = 0$  (БСП<sub>0</sub>), либо минимум в виде круглого темного пятна для БСП высших порядков. Наличие многокольцевой структуры пучка в поперечном сечении и феномена восстановления пространственной структуры пучка за препятствием, который проявляется при экранировании микрочастицами поля БСП, также являются характерными особенностями БСП [11, 12].

Формирование БСП<sub>0</sub>, отличающегося наличием узкого бездифракционного максимума в центре пучка, осуществляется различными способами, позволяющими получать кольцевое поле в дальней зоне. Для этой цели наиболее часто в

оптических схемах используют коническую линзу — аксикон [13], фурье-преобразование кольцевой апертуры [14], отражающую коническую поверхность — рефлексикон [15], голографические пространственные фильтры [16].

#### Использование аксикона в оптических системах ОКТ

В последнее время появились сообщения о результатах включения в оптическую схему экспериментальных ОКТ аксикона с целью формирования БСП. В оригинальной статье авторы Zhihua Ding и др. [17] представили результаты исследований продольного разрешения системы ОКТ с использованием аксикона ( $\gamma = 10^\circ$ , диаметр аксикона — 2 мм,  $\lambda = 1,3$  мкм) в объектном плече двухлучевого интерферометра. В качестве объекта выбран капилляр с внутренним диаметром 1.1 мм и толщиной стенок 0.2 мм, заполненный 2,7 % раствором дистиллированной воды с добавлением полистириновых микросфер (диаметр 0,356 мкм). Сравнение результатов сканирования по глубине объекта через оптически прозрачную боковую поверхность капилляра с использованием аксикона и линзы показало, что при одинаковом поперечном разрешении 10 мкм, продольное разрешение системы «аксикон-ОКТ» достигало значений более 6 мм, в то время как глубина фокуса системы «линза-ОКТ» составляла 0,25 мм, что не позволяло получить одинаково четкое изображение обеих стенок капилляра.

В 2007 г. Lee Kye-Sung и др. [18] был разработан специальный катетер для оптической когерентной эндоскопии, диаметр которого составлял 5 мм, а длина 38 мм. Внутри катетера после коллиматора был помещен миниатюрный аксикон, который обеспечивал глубину фокуса более 2 мм при поперечном разрешении системы около 5 мкм. В 2008 г. Lee Key-Sung и Jannic P. Rolland (Колледж оптики и фотоники, Институт Центральной Флориды, США) опубликовали результаты использования микрооптического аксикона для формирования БСП в предметном плече эндоскопической ОКТ [19]. Объектом исследования являлась биологическая ткань, представляющая собой удлиненные клетки плоского эпителия *Африканской лягушки*. Изображение ткани, полученное с помощью аксикона (глубина фокуса более 4 мм), демонстрирует постоянное продольно-поперечное разрешение системы по различной глубине фокуса, в то время как изображение, полученное при помощи линзы (глубина фокуса менее 1 мм), значительно искажается.

В качестве фокусирующего элемента аксикон диаметром 800 мкм использовался в объектном плече ОКТ. Источником света являлся Ti: Sapphire лазер, центральная длина волны которого составляла 800 нм, а ширина полосы —

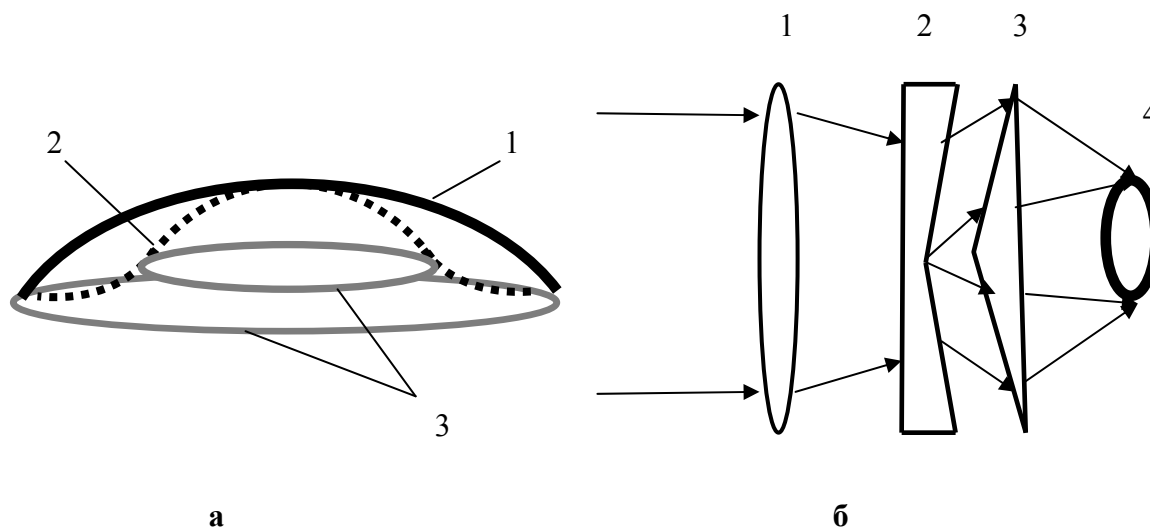
120 нм. После волоконно-оптического разветвителя 80 % излучения проходило через коллиматор, аксикон с помощью которого излучение фокусировалось в исследуемую среду, а 20 % излучения после разветвителя поступало в опорное плечо ОКТ. Излучение отражалось зеркалом, проходило через дисперсионно-компенсирующий элемент и оптическую линию задержки. После отражения от объекта и зеркала объектная и опорная волны распространялись в обратном направлении через волоконно-оптический разветвитель и их суперпозиция регистрировалась на выходе ОКТ с помощью спектрометра. При использовании аксикона была достигнута глубина фокуса в 15 мм, на протяжении которой диаметр центрального максимума БСП имел постоянную величину, равную 13 мкм. Показано, что оптическая система, включающая аксикон, способна разрешать тестовую щель толщиной 15 мкм практически на протяжении всей глубины фокуса (15 мм) в отличие от сферической линзы (с глубиной фокуса 200 мкм), с помощью которой удалось получить ОКТ-изображение щели только на фокусном расстоянии линзы, равном 8 мм. Недостатком использования аксикона является уменьшение осевой интенсивности БСП внутри его фокальной длины [20].

Оригинальное решение проблемы формирования кольцевого поля для рефракционной хирургии роговицы глаза предложено в [21]. Обычно для разрушения ткани в рефракционной хирургии в качестве когерентного источника излучения применяют ArF лазер с длиной волны 193 нм или Er:YAG лазер с длиной волны 2,94 мкм. Лазерное излучение с подходящей длиной волны без проблем используют для выполнения линейных радиальных насечек на роговице глаза. Трудности возникают в случае, когда требуется сделать серию кольцевых срезов, например, для коррекции гиперметропии (рисунок 2 (а)). Генерация лазерного пучка специфической кольцевой формы являлась сдерживающим фактором для активного использования лазерной коррекции формы роговицы. До недавнего времени в рефракционной хирургии формирование кольцевого лазерного пучка осуществлялось с помощью автоматической регулировки диафрагм, вращением кольцевых апертур, что создавало трудности хирургического оперирования лазерным излучением.

Для генерации однородного симметричного кольцевого поля авторы разработали оптическую схему, включающую Er:YAG лазер в качестве источника излучения и оптический элемент, который является комбинацией собирающей линзы, положительного и отрицательного аксиконов (рисунок 2 (б)). Такая система способна не только формировать кольцевой пучок, но и может быть использована как безконтактный лазерный

кольцевой скальпель с регулируемыми параметрами. Управляемое изменение величины радиуса кольцевого скальпеля  $R$  может осуществляться

изменением расстояния между аксиконами  $d$ , согласно выражению:  $R = d \alpha (n-1)$ , если  $\alpha < 10^\circ$ , где  $\alpha$  — угол при основании аксикона [7].



**Рисунок 2 — Формирование регулируемого кольцевого пучка в рефракционной хирургии роговицы:**

а — изменение формы роговицы для компенсации гиперметропии глаза:

1 — исходная форма поверхности роговицы; 2 — необходимая коррекция кривизны поверхности роговицы;

3 — кольцевые срезы переменного диаметра.

б — комбинация собирающей линзы с парой аксиконов для формирования регулируемого кольцевого поля:

1 — собирающая линза; 2 — отрицательный аксикон; 3 — положительный аксикон; 4 — кольцевое поле

В [7] разработан вариант оптической схемы, включающей комбинацию линзы и положительного аксикона для формирования кольцевого поля с фиксированным радиусом:  $R = f \alpha (n-1)$ , где  $f$  — фокальная длина линзы ( $f = 50$  мм). В этом случае после аксикона с параметрами  $n = 1,41$ ,  $\alpha = 10^\circ$  формировался БСП, который с помощью сферической линзы фокусировался в кольцевое поле с внешним диаметром 6,5 мм и толщиной кольца — 175 мкм. Экспериментальные результаты показали, что симметричное сканирование кольцевым лазерным пучком поверхности роговицы делает фотоабляцию (то есть разрушение молекулярных связей, при котором происходит испарение молекул с поверхности роговицы без выделения тепла) непрерывным и легко управляемым процессом.

#### **Особенности прохождения квазибездифракционных световых пучков через рассеивающие среды**

Среди значительного разнообразия светорассеивающих объектов можно выделить 2 рода объектов: инородные включения, обладающие четкими границами раздела, и мутные среды. Двумерным и объемным аналогами среды первого рода может служить матовая поверхность и растворы суспензии, аналогами мутных сред являются молочный рассеиватель и молочные эмульсии. Экспериментально показано, что эффект реконструкции БСП имеет место при прохождении

рассеивающих сред, представляющих собой растворы суспензий, эмульсий и матированных поверхностей [12, 22]. Изучалась способность прохождения БСП через высококонцентрированный раствор альбумина и эритроцитов крови. Мощность излучения гелий-неонового лазера составляла 1,5 мВт. В отсутствие воздействия ультразвука на раствор пространственная структура БСП разрушалась из-за сильного светорассеяния, и световой пучок не проходил через кювету с раствором. Для этого случая экспериментально показано, что с помощью генерации ультразвуковых колебаний в высококонцентрированных растворах суспензий можно снизить влияние рассеяния и создать благоприятные условия для прохождения БСП. Снижение степени рассеяния растворов суспензий связано с разрушением крупных агрегатов частиц и их оседанием на дно кюветы в процессе ультразвукового воздействия с частотой 0,88 МГц и интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup> [23].

Продемонстрирована перспектива использования квазибездифракционных пучков, сформированных с помощью оптических элементов с сильной сферической аберрацией для зондирования светорассеивающих сред [24]. В качестве рассеивающей среды были выбраны одно-сторонне-матированный рассеиватель и молочный раствор. Исследовалось изменение поперечной структуры квазибездифракционного

пучка с малым углом конуса при зондировании светорассеивающих сред и проводилось сравнение с результатами прохождения гауссова пучка через эти же среды. Ширина гауссова пучка и ширина центрального максимума квазибездифракционного пучка выбиралась примерно одинаковой, и составляла 450–460 мкм. Регистрация поперечного распределения интенсивности проводилась на расстоянии 10 см от рассеивателя. Показано, что структура поперечного распределения интенсивности квазибездифракционного пучка после его прохождения через светорассеивающую среду восстанавливается лишь с небольшими искажениями боковых колец, что согласуется с результатами численного моделирования эффекта реконструкции квазибездифракционных пучков.

### Заключение

К настоящему времени исследования в направлении повышения качества ОКТ-изображений активно проводятся во многих ведущих научно-исследовательских центрах. В результате интенсивных исследований в области оптики квазибездифракционных световых пучков намечены пути решения проблемы улучшения аксиально-летерального разрешения оптической схемы ОКТ и качества ОКТ-изображений. Идея заключается в необходимости использования бесселевых пучков, а также их суперпозиций в качестве зондирующего. Такой подход является вполне обоснованным благодаря наличию пространственных особенностей квазибездифракционных пучков, которые являются по своей природе интерференционными полями, так как множество плоских волн, волновые векторы которых покрывают коническую поверхность, обуславливают формирование устойчивой интерференционной картины в области фокальной длины пучка. Свойство подавленной дифракционной расходимости при осевой области пучка, высокое поперечное разрешение в сочетании с большой фокальной длиной, эффект реконструкции, позволяющий значительно выровнять условия взаимодействия когерентного излучения с ансамблем микрочастиц, расположенным в направлении распространения пучка, делают квазибездифракционные пучки перспективными в различных областях биомедицины. Необходимо отметить, что недостатком бесселевых световых пучков является зависимость осевой интенсивности пучка от продольной координаты, что приводит к ухудшению энергетической эффективности системы зондирования в различных оптических системах с использованием бесселевых световых пучков, в том числе и в системах оптической томографии. Развивающиеся новые способы формирования квазибездифракционных пучков бесселева типа, в том числе, с помощью оптических

элементов с сильной сферической аберрацией позволяют обеспечить одновременно большую фокальную длину конического пучка и равномерную осевую интенсивность. Такие особенности, как большая фокальная длина пучка, эффективное подавление осцилляций осевой интенсивности, относительная величина которых составляет менее 5 %, возможность формирования пучка с заданным числом колец и углом конуса демонстрируют значительные преимущества квазибездифракционных пучков бесселева типа в сравнении с традиционными бесселевыми пучками, формируемых аксиконами.

Таким образом, теоретические и экспериментальные результаты исследований убедительно демонстрируют перспективы повышения качества изображений в системах ОКТ на основе использования квазибездифракционных световых пучков в качестве зондирующего излучения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sheppard, C. J. R. Low-coherence interference microscopy, in: Optical imaging and microscopy / C. J. R. Sheppard, M. Roy, M. D. Sharma // Appl. Opt. — 2004. — Vol. 43. — P. 1493–1502.
2. Hellmuth, T. Optische Kohärenztomographie in der Ophthalmologie // Technisches Messen. — 1996. — Vol. 63. — P. 241–246.
3. Schmitt, J. M. Measurement of optical properties of biological tissues by low-coherence reflectometry / J. M. Schmitt, A. Knüttel, R. F. Bonner // Appl. Opt. — 1993. — Vol. 32. — P. 6032–6042.
4. Schmitt, J. M. Model of optical coherence tomography of heterogeneous tissue / J. M. Schmitt, A. Knüttel // J. Opt. Soc. Am. A. — 1997. — Vol. 14. — P. 1231–1242.
5. Thrane, L. Analysis of optical coherence tomography systems based on the extended Huygens-Fresnel principle / L. Thrane, H. T. Yura, P. E. Andersen // J. Opt. Soc. Am. A. — 2000. — Vol. 17. — P. 484–490.
6. Yura, H. T. Mutual coherence function of a finite cross section beam propagating in a turbulent medium / H. T. Yura // Appl. Opt. — 1972. — Vol. 11. — P. 1399–1406.
7. Kramoreva, L. I. Optical coherence tomography (review) / L. I. Kramoreva, Yu. I. Rozhko // J. Appl. Spectr. — 2010. — Vol. 77 (4). — P. 485–506.
8. Derivation of Monte Carlo method for modeling heterodyne detection in optical coherence tomography systems / A. Tycho [et al.] // Appl. Opt. — 2002. — Vol. 41. — P. 6676–6691.
9. McGlain, D. Bessel beams: diffraction in a new light. / D. McGlain, K. Dholakia // Cont. Phys. — 2005. — Vol. 46, № 1. — P. 15–28.
10. McQueen, C. A. An experimental to study a «nondiffracting» light beam / C. A. McQueen, J. Arit, K. Dholakia // Am. J. Phys. — 1999. — Vol. 67, № 10. — P. 912–915.
11. High-resolution optical coherence tomography over a large depth range with an axicon lens / Z. Ding [et al.] // Opt. Letters — 2002. — Vol. 27, № 4. — P. 243–245.
12. Influence of scattering media on regular structure and speckle of quasi-nondiffractive Bessel light beams / V. Belyi [et al.] // IC Speckle06: Proc. of SPIE, edited by P. Slangen, Ch. Cerruti. — France, 2006. — Vol. 6341. — P. 634120-1–63410-6.
13. Burval, A. Axicon imaging by scalar diffraction theory / A. Burval // Royal institute of technology, Department of Microelectronics and Information Technology, Optics Section, Stockholm, Electrum 299, SE-164 40 Kista. — Kista, 2004. — 68 p.
14. Durnin, J. Diffraction-free beams / J. Durnin, J. J. Miceli, J. H. Eberly // Phys. Rev. Lett. — 1987. — Vol. 58. — P. 1499–1501.
15. Testing of nonlinear diamond / J. Hayes [et al.] // Appl. Opt. — 1981. — Vol. 20, № 2. — P. 235–239.
16. Lopez-Mariscal, C. The generation of nondiffracting beams using inexpensive computer-generated holograms / C. Lopez-Mariscal, J. C. Gutierrez-Vega // Am. J. Phys. — 2007. — Vol. 75, № 1. — P. 36–42.
17. High-resolution optical coherence tomography over a large depth range with an axicon lens / Z. Ding [et al.] // Opt. Letters — 2002. — Vol. 27, № 4. — P. 243–245.
18. Lee, K.-S. A 5-mm catheter for constant resolution probing in Fourier domain optical coherence endoscopy / K.-S. Lee, L. Wu, H. Xie // Photonics west 2007: Proc. of SPIE. — 2007. — Vol. 6432. — P. 64320B–64326B.

19. Lee, K.-S. Bessel beam spectral-domain high-resolution optical coherence tomography with micro-optic axicon providing extended focusing range / K.-S. Lee, J. P. Rolland // *Opt. Letters*. — 2008. — Vol. 33, № 15. — P. 1696–1698.

20. Fourier domain optical coherence tomography with an 800 mkm diameter axicon lens for long-depth-range probing / K.-S. Lee [et al.] // *SPIE*. — 2006. — Vol. 6079. — P. 607919-1–607919-8.

21. Ren, Q. Axicon: A new laser beam delivery system for corneal surgery / Q. Ren, R. Birngruber // *IEEE, J. Quant. Electr.* — 1990. — Vol. 26, № 12. — P. 2305–2308.

22. Краморева, Л. И. Экспериментальное изучение беселевых световых пучков в рассеивающих средах / Л. И. Краморева,

Н. А. Хило, Е. С. Петрова // *Материалы V Междунар. науч.-техн. конф. КЭ2004*, 22–25 нояб., 2004. — Минск: БГУ, 2004. — С. 13.

23. Краморева, Л. И. Acousto-optical interaction in suspensions / L. I. Kramoreva, A. A. Ruzhevich // *Intern. Conf.: Electronics and applied physics*, 24–27 Novemb., 2005, Kyiv, Ukraine: Proc.Conf. — Kyiv, 2005. — P. 141–142.

24. Солуков, А. В. О перспективе использования конических световых пучков в системах оптической визуализации микроструктуры биологических тканей / А. В. Солуков, И. Л. Бабков, Л. И. Краморева // *Респ. научн.-практ. конф. Актуальные проблемы медицины*, 21–22 февр., 2008 г.: сб. науч. ст. / под ред. А. Н. Лызикова [и др.]. — Гомель, 2008. — Т. 4. — С. 18–21.

*Поступила 05.07.2012*

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.099.036.8-071(476.2)

### ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ И СУРРОГАТАМИ АЛКОГОЛЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Н. В. Василевич, Э. Н. Платошкин, Д. В. Запольский

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Представлен в динамике анализ структуры острых отравлений алкоголем и суррогатами алкоголя у пациентов на госпитальном этапе лечения на протяжении десятилетнего периода.

Ключевые слова: острые отравления, пол, возраст, летальность.

### ACUTE POISONINGS WITH ALCOHOL AND ITS SURROGATES IN CLINICAL PRACTICE OF A DOCTOR AT HOSPITAL

N. V. Vasilevich, E. N. Platoshkin, D. V. Zapolskiy

Gomel State Medical University  
Gomel Municipal Clinical Hospital of First Medical Aid

The article presents the structural and incidental analysis of acute poisoning caused by alcohol and its surrogates in patients during their hospital treatment for ten years.

Key words: acute poisoning, sex, age, morbidity.

#### **Введение**

Отравление — патологическое состояние, вызванное воздействием на организм человека экзогенных токсических веществ, способных вызывать нарушение различных физиологических функций организма и создавать опасность для его жизни. Тяжесть состояния при отравлении обусловлена видом и количеством токсического вещества, путем его поступления в организм человека, временем экспозиции, исходным состоянием организма.

В структуре острых отравлений особое и важное место занимают отравления, вызванные алкоголем и его суррогатами.

Доступность и вседозволенность в употреблении спиртных напитков (алкоголя) порождают повсеместно большое количество отравлений среди населения Республики Бела-

рус, нередко со смертельным исходом. Аналогичная ситуация отмечается и в различных регионах России, где больные с отравлениями алкоголем и его суррогатами составляют в среднем 20 и более процентов от всех пациентов, госпитализированных с различными видами отравлений [1, 2, 3]. Необходимо отметить тесную связь острой алкогольной интоксикации с повышенным риском смерти в результате дорожного, бытового, производственного травматизма, отморожений и ожогов [4].

Острые отравления алкоголем обычно связаны с употреблением непосредственно этилового спирта или напитков, содержащих более 12 % этилового спирта [5].

Суррогаты алкоголя подразделяются на «истинные», приготовленные на основе этилового спирта и содержащие в своем составе раз-

личные примеси (гидролизный и сульфитный спирты, денатурат, одеколоны и лосьоны, клей БФ, политура и некоторые другие), и «ложные», не содержащие этилового спирта и представляющие собой различные другие одноатомные или многоатомные спирты (метилвый спирт, этиленгликоль) [5].

#### **Цель исследования**

Провести анализ структуры острых отравлений алкоголем и суррогатами алкоголя у пациентов на госпитальном этапе лечения за многолетний период с целью оптимизации процесса проводимой профилактической работы.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследовании приняли участие пациенты с острыми отравлениями алкоголем и суррогатами алкоголя, проживающие преимущественно в г. Гомеле и Гомельском районе и находившиеся на лечении в Гомельской городской клинической больнице скорой медицинской помощи (ГГКБСМП); также были использованы истории болезни больных с острыми отравлениями, проходивших лечение в ГГКБСМП и данные статистических отчетов.

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 достоверность сравниваемых показателей оцени-

вались с помощью критериев Стьюдента-Фишера. Достоверными считались различие показателей при  $p < 0,05$ , где минимальная достоверность различий составляла 95 %.

С 2001 по 2010 гг. в токсикологическом отделении ГГКБСМП находилось на стационарном лечении 11962 пациента с различными видами острых отравлений. Это отделение является единственным специализированным в областном центре, потому здесь концентрируются практически все больные г. Гомеля и Гомельского района с различными видами острых отравлений, обусловленных приемом алкоголя и его суррогатов, лекарственных средств, наркотических веществ, грибов, а также вызванных препаратами бытовой химии, угарным и другими газами, нефтепродуктами и фосфорорганическими соединениями.

Острое отравление алкоголем и суррогатами алкоголя имело место у 6038 пациентов, что составило 50,5 % от всех поступивших больных с различными видами отравлений, в их числе 5229 (86,6 %) мужчин и 809 (13,4 %) женщин. Динамика удельного веса острых отравлений алкоголем и суррогатами алкоголя среди всех поступивших пациентов с учетом половых различий на протяжении десятилетнего периода приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Удельный вес пациентов с отравлением алкоголем и его суррогатами в общей структуре всех поступивших пациентов с отравлениями с учетом половых различий за десятилетний период наблюдения

Год	Количество всех пациентов с отравлением	Всего пациентов с отравлением алкоголем и его суррогатами		Мужчины		Женщины	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2001	1039	431	41,4	319	74,0	112	26,0
2002	986	430	43,6	384	89,3	46	10,7
2003	1203	500	41,5	441	88,2	59	11,8
2004	1139	570	50,0	501	87,9	69	12,1
2005	1237	724	58,5	649	89,6	75	10,4
2006	1358	694	51,1	602	86,7	92	13,3
2007	1287	716	55,6	626	87,4	90	12,6
2008	1252	633	50,5	554	87,5	79	12,5
2009	1188	620	52,2	523	84,4	97	15,6
2010	1273	720	56,5	630	87,5	90	12,5
За 10 лет	11962	6038	50,5	5229	86,6	809	13,4

Из приведенных в таблице 1 данных видно, что имеет место рост удельного веса пациентов с острым отравлением алкоголем и его суррогатами в общей структуре всех поступивших больных с различными видами отравлений — с 41,4 % в 2001 г. до 56,5 % в 2010 г. ( $p < 0,001$ ). Данная тенденция прослеживается на протяжении всего периода наблюдения, что наглядно видно на рисунке 1.

При этом, удельный вес мужчин с острым отравлением алкоголем и его суррогатами неизменно остается определяющим на протяжении всех лет исследования.

В таблице 2 отдельно представлена структура поступивших пациентов с отравлением алкоголем и отравлением суррогатами алкоголя с учетом половых различий за весь период исследования, а на рисунке 2 наглядно показано их количественное соотношение.

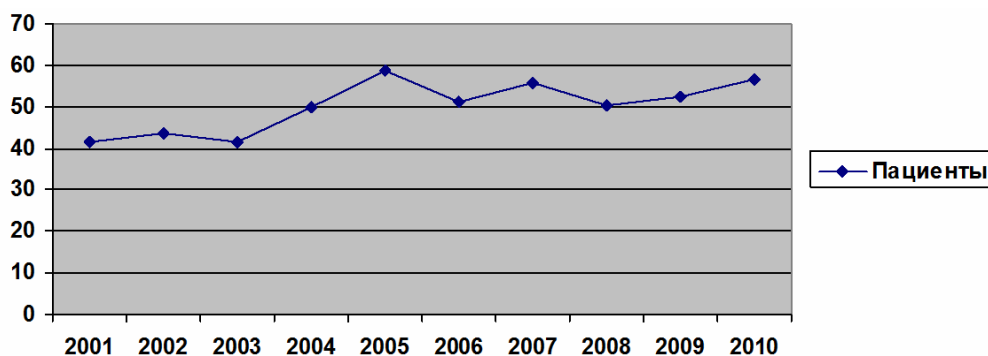


Рисунок 1 — Количество поступивших пациентов с острым отравлением алкоголем и его суррогатами за десятилетний период исследования (в процентах)

Таблица 2 — Структура поступивших пациентов с отравлением алкоголем и отравлением суррогатами алкоголя с учетом половых различий

Год	Количество всех пациентов с отравлением	Отравление алкоголем (всего пациентов), абс. число (%)	Мужчины, абс. число (%)	Женщины, абс. число (%)	Отравление суррогат. алкоголя (всего пациентов), абс. число (%)	Мужчины, абс. число (%)	Женщины, абс. число (%)
2001	1039	309 (29,7)	220 (71,2)	89 (28,8)	122 (11,7)	99 (81,1)	23 (18,9)
2002	986	345 (35,0)	315 (91,3)	30 (8,7)	85 (8,6)	69 (81,2)	16 (18,8)
2003	1203	414 (34,4)	367 (88,6)	47 (11,4)	86 (7,1)	74 (86,0)	12 (14,0)
2004	1139	479 (42,0)	430 (89,8)	49 (10,2)	91 (8,0)	71 (78,0)	20 (22,0)
2005	1237	540 (43,6)	496 (91,9)	44 (8,1)	184 (14,9)	153 (83,2)	31 (16,8)
2006	1358	623 (45,9)	542 (87,0)	81 (13,0)	71 (5,2)	60 (84,5)	11 (15,5)
2007	1287	706 (54,8)	617 (87,4)	89 (12,6)	10 (0,8)	9 (90,0)	1 (10,0)
2008	1252	629 (50,2)	551 (87,6)	78 (12,4)	4 (0,3)	3 (75,0)	1 (25,0)
2009	1188	610 (51,4)	514 (84,3)	96 (15,7)	10 (0,8)	9 (90,0)	1 (10,0)
2010	1273	711 (55,9)	623 (87,6)	88 (12,4)	0,7	7 (77,8)	2 (22,2)
Всего	11962	5366 (44,9)	4675 (87,1)	691 (12,9)	672 (5,6)	554 (82,4)	118 (17,6)

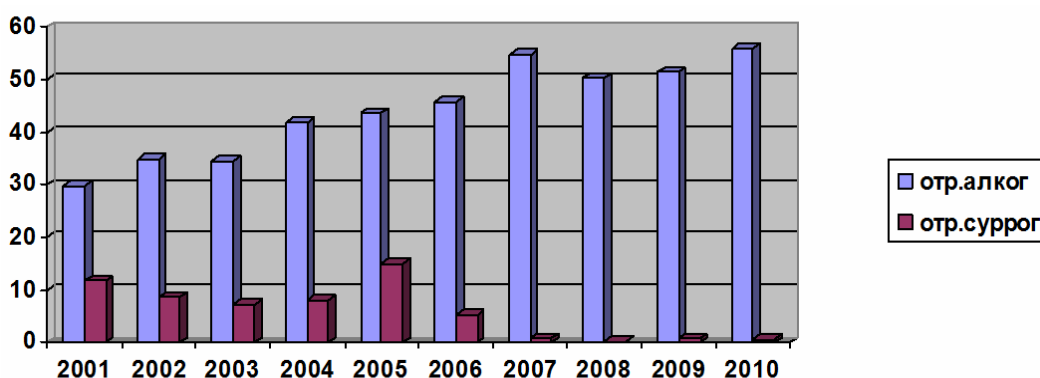


Рисунок 2 — Процентное соотношение количества поступивших пациентов с отравлением алкоголем и отравлением суррогатами алкоголя на протяжении периода наблюдения

Как видно из представленных выше данных, отмечается статистически достоверный рост поступления пациентов с отравлением алкоголем — с 29,7 % в 2001 г. до 55,9 % в 2010 г. ( $p < 0,001$ ) среди всех поступивших больных, при этом удельный вес пациентов с отравлением суррогатами алкоголя снизился с 11,7 % в общей массе пострадавших в 2001 г. до 0,7 % в

2010 г. ( $p < 0,001$ ) и за последние три года наблюдения стабильно составлял менее 1 %.

Возрастная структура пациентов с острым отравлением алкоголем и его суррогатами по годам поступления представлена в таблице 3, а рисунок 3 наглядно отображает динамику поступления пациентов с алкогольным отравлением за период наблюдения в различных возрастных группах.



Таблица 3 — Возрастная структура пациентов с острым отравлением алкоголем и его суррогатами за исследуемый период

Год	Алкоголь Суррогаты	Всего	Возрастные группы											
			до 20 лет		21–30 лет		31–40 лет		41–50 лет		51–60 лет		> 60 лет	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2001	Алкоголь	309	25	8,1	48	15,5	81	26,2	68	22,0	48	15,5	39	12,7
	Суррогаты	122	9	7,4	25	20,5	34	27,9	27	22,1	13	10,7	14	11,4
2002	Алкоголь	345	28	8,1	76	22,0	62	18,0	38	11,0	64	18,6	77	22,3
	Суррогаты	85	3	3,5	12	14,1	22	25,9	27	31,8	10	11,8	11	12,9
2003	Алкоголь	414	16	3,9	103	24,9	114	27,5	103	24,9	32	7,7	46	11,1
	Суррогаты	86	5	5,8	20	23,3	24	27,9	22	25,6	7	8,1	8	9,3
2004	Алкоголь	479	22	4,6	105	21,9	134	28,0	152	31,7	41	8,6	25	5,2
	Суррогаты	91	4	4,4	23	25,3	25	27,5	23	25,3	9	9,9	7	7,6
2005	Алкоголь	540	27	5,0	113	20,9	155	28,7	145	26,9	61	11,3	39	7,2
	Суррогаты	184	16	8,7	40	21,7	54	29,4	33	17,9	19	10,3	22	12,0
2006	Алкоголь	623	36	5,8	88	14,1	177	28,4	197	31,6	61	9,8	64	10,3
	Суррогаты	71	4	5,6	20	28,2	18	25,4	17	23,9	8	11,3	4	5,6
2007	Алкоголь	706	23	3,3	119	16,9	175	24,8	205	29,0	102	14,4	82	11,6
	Суррогаты	10	—	—	—	—	2	20,0	5	50,0	3	30,0	—	—
2008	Алкоголь	629	23	3,7	116	18,4	153	24,3	166	26,4	122	19,4	49	7,8
	Суррогаты	4	—	—	—	—	1	25,0	1	25,0	2	50,0	—	—
2009	Алкоголь	610	13	2,1	88	14,4	177	29,0	166	27,2	121	19,8	45	7,5
	Суррогаты	10	—	—	2	20,0	—	—	1	10,0	5	50,0	2	20,0
2010	Алкоголь	711	8	1,1	116	16,3	194	27,3	196	27,6	129	18,1	68	9,6
	Суррогаты	9	—	—	—	—	3	33,3	3	33,3	2	22,3	1	11,1
За 10 лет	Алкоголь	5366	221	4,1	972	18,1	1422	26,5	1436	26,8	781	14,6	534	9,9
	Суррогаты	672	41	6,1	142	21,1	183	27,2	159	23,7	78	11,6	69	10,3

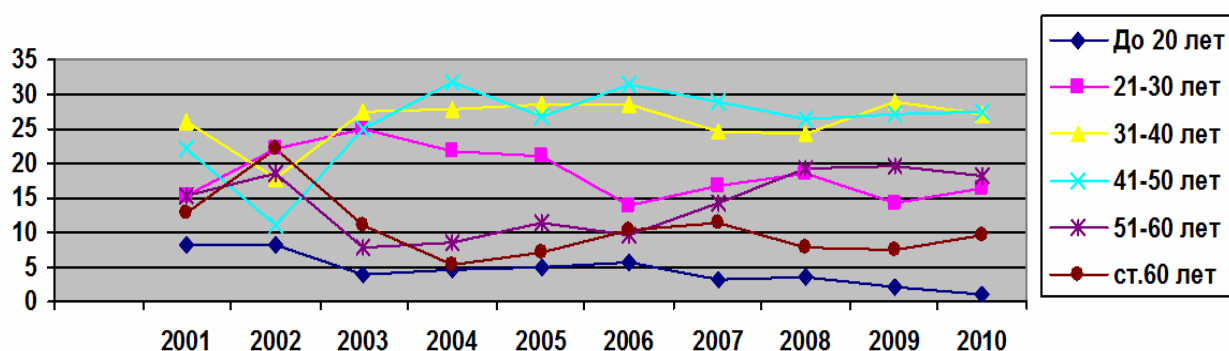


Рисунок 3 — Динамика поступления пациентов с алкогольным отравлением за период наблюдения в различных возрастных группах

Как видно из приведенных выше данных, основной контингент пациентов с острым алкогольным отравлением приходится на возрастные группы: 31–40 лет (26,5 %) и 41–50 лет (26,8 %). Данное соотношение сохраняет свою стабильность на протяжении всех лет наблюдения и не имеет тенденции к снижению. На эти же возрастные группы приходится и максимальный процент отравлений суррогатами алкоголя, однако при этом, начиная с 2007 г., количество поступлений таких пациентов в стационар резко уменьшилось, в том числе и в

указанном выше возрастном контингенте. Необходимо отметить неуклонное снижение на протяжении периода наблюдения количества поступающих пациентов с алкогольным отравлением среди самой молодой возрастной группы — до 20 лет: с 8,1 % в 2001 г. до 1,1 % в 2010 г. ( $p < 0,001$ ).

В таблице 4 представлены данные, характеризующие динамику поступления пациентов с острым отравлением алкоголем и его суррогатами в различные сроки с момента отравления за десятилетний период.

Таблица 4 — Процентное соотношение больных с острым отравлением алкоголем и его суррогатами в зависимости от сроков поступления в стационар за исследуемый период

Год	Алкоголь	Всего	Время поступления					
			до 6 часов		6–12 часов		> 24 часов	
	Суррогаты		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2001	Алкоголь	309	231	74,7	8	2,6	70	22,7
	Суррогаты	122	65	53,3	19	15,6	38	31,1
2002	Алкоголь	345	152	44,1	112	32,5	81	23,5
	Суррогаты	85	33	38,8	15	17,7	37	43,5
2003	Алкоголь	414	314	75,9	44	10,6	56	13,5
	Суррогаты	86	24	27,9	45	52,3	17	19,8
2004	Алкоголь	479	320	66,9	17	3,5	142	29,6
	Суррогаты	91	45	49,5	26	28,6	20	21,9
2005	Алкоголь	540	341	63,2	37	6,9	162	30,0
	Суррогаты	184	91	49,5	53	28,8	40	21,7
2006	Алкоголь	623	488	78,3	86	13,8	49	7,9
	Суррогаты	71	10	14,1	12	16,9	49	69,0
2007	Алкоголь	706	396	56,1	208	29,5	102	14,4
	Суррогаты	10	2	20,0	6	60,0	2	20,0
2008	Алкоголь	629	319	50,7	186	29,6	124	19,7
	Суррогаты	4	2	50,0	1	25,0	1	25,0
2009	Алкоголь	610	389	63,8	130	21,3	91	14,9
	Суррогаты	10	1	10,0	1	10,0	8	80,0
2010	Алкоголь	711	199	28,0	389	54,7	123	17,3
	Суррогаты	9	3	33,3	4	44,4	2	22,2
За 10 лет	Алкоголь	5366	3149	58,7	1217	22,7	1000	18,6
	Суррогаты	672	276	41,1	182	27,1	214	31,8

Как видно из приведенных в таблице 4 данных, за период наблюдения до 6 часов с момента отравления в стационар поступило 58,7 % пациентов с алкогольным отравлением и лишь 41,1 % с отравлением суррогатами алкоголя. При этом прослеживается тенденция более позднего поступления пострадавших в стационар. Так, если число поступивших пациентов с алкогольным отравлением в стационар до 6 часов с момента отравления в 2001 г. составило 74,7 %, то в 2010 г. лишь 28 % ( $p <$

0,001), такое же соотношение для пациентов, поступивших с отравлением суррогатами алкоголя, составило, соответственно, 53,3 и 33,3 % ( $p <$  0,001). Задержка своевременного поступления пострадавших в стационар ведет к отсрочке оказания специализированной медицинской помощи.

Распределение поступивших пациентов с острым отравлением алкоголем и его суррогатами за исследуемый период по степени тяжести приведено в таблице 5.

Таблица 5 — Распределение пациентов с острым отравлением алкоголем и его суррогатами за исследуемый период по степени тяжести

Год	Алкоголь	Всего	Степень тяжести						Летальность	
			легкая		средняя		тяжелая			
	Суррагаты		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2001	Алкоголь	309	55	17,8	72	23,3	182	58,9	3	0,97
	Суррогаты	122	15	12,3	29	23,8	78	63,9	5	4,4
2002	Алкоголь	345	—	—	128	37,1	217	62,9	—	—
	Суррогаты	85	—	—	27	31,8	58	68,2	2	2,4
2003	Алкоголь	414	—	—	215	51,9	199	48,1	—	—
	Суррогаты	86	—	—	39	45,3	47	54,7	1	1,2
2004	Алкоголь	479	—	—	172	35,9	307	64,1	—	—
	Суррогаты	91	—	—	42	46,2	49	53,8	—	—
2005	Алкоголь	540	—	—	203	37,6	337	62,4	—	—
	Суррогаты	184	12	6,5	70	38,0	102	55,5	—	—
2006	Алкоголь	623	2	0,3	264	42,4	357	57,3	—	—
	Суррогаты	71	—	—	17	23,9	54	76,1	4	5,6

Окончание таблицы 5

Год	Алкоголь	Всего	Степень тяжести						Летальность	
			легкая		средняя		тяжелая			
	Суррогаты		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2007	Алкоголь	706	—	—	389	55,1	317	44,9	—	—
	Суррогаты	10	—	—	6	60,0	4	40,0	2	20,0
2008	Алкоголь	629	—	—	240	38,2	389	61,8	—	—
	Суррогаты	4	—	—	—	—	4	100,0	1	25,0
2009	Алкоголь	610	27	4,4	95	15,6	488	80,0	—	—
	Суррогаты	10	—	—	—	—	10	100,0	8	80,0
2010	Алкоголь	711	30	4,2	99	13,9	582	81,9	—	—
	Суррогаты	9	—	—	4	44,4	5	55,6	5	55,6
За 10 лет	Алкоголь	5366	114	2,1	1877	35,0	3375	62,9	3	0,06
	Суррогаты	672	27	4,0	234	34,8	411	61,2	28	4,2

Таким образом, за период наблюдения подавляющая часть пациентов (62,9 %) с отравлением алкоголем и (61,2 %) с отравлением суррогатами алкоголя поступила в стационар в состоянии тяжелой степени отравления. Легкая степень отравления отмечалась у пациентов всего лишь в 2,1 % при отравлении алкоголем и 4,0 % случаев — при отравлении его суррогатами.

Из 5366 пациентов, поступивших в ГКБСМП с острым алкогольным отравлением, умерло в стационаре 3 человека. Общая летальность составила 0,06 %. Среди 672 пациентов с отравлением суррогатами алкоголя летальный исход имел место у 28 пострадавших, что составило 4,2%. Представляет интерес возрастная структура умерших (таблица 6).

Таблица 6 — Летальность от острых отравлений алкоголем и его суррогатами в зависимости от возрастной структуры пациентов

Возраст	Количество летальных исходов (%)								
	всего	муж.	жен.	до 20 лет	21–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	> 60 лет
Отравление алкоголем	3	2	1	—	1	1	—	1	—
Отравление суррогатами алкоголя	28	25(89,3)	3(10,7)	—	—	2 (7,1)	8 (28,6)	13 (46,4)	5 (17,9)

Из приведенных данных видно, что самый значительный процент летальных исходов приходится на возраст 51–60 лет (28,6 %).

Анализируя летальность от острых отравлений алкоголем и его суррогатами за десятилетний период, необходимо отметить, что она значительно снизилась у пациентов с алкогольным отравлением и остается высокой, без тенденции к снижению, среди пациентов с отравлением суррогатами алкоголя, несмотря на резкое уменьшение удельного веса этой категории пострадавших в общей структуре госпитализированных больных с различными видами отравлений.

### Выводы

1. Общий удельный вес госпитализированных в ГКБСМП пациентов с острым отравлением алкоголем и его суррогатами за десятилетний период составил 50,5 % в структуре всех поступивших больных с различными видами отравлений и имеет достоверную тенденцию к росту — с 41,4 % в 2001 г. до 56,5 % в 2010 г. ( $p < 0,001$ ).

2. Рост удельного веса госпитализированных больных с острым отравлением алкоголем и его суррогатами обусловлен исключительно за счет пациентов с алкогольным отравлением.

3. При значительном снижении удельного веса госпитализированных больных с острым отравлением суррогатами алкоголя отмечается увеличение тяжелых форм отравления и рост количества летальных исходов.

4. Подавляющий контингент пациентов как с острыми алкогольным отравлением, так и с острым отравлением суррогатами алкоголя составляют лица мужского пола.

5. Основной контингент пациентов с острым алкогольным отравлением приходится на возрастные группы: 31–40 лет (26,5 %) и 41–50 лет (26,8 %). На эти же возрастные группы приходится и максимальный процент отравлений суррогатами алкоголя.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Острые отравления этанолом и его суррогатами / Ю. Ю. Бонитенко [и др.]. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 224 с.

2. Госпитализации в токсикологическое отделение и реанимацию. Сравнительный анализ / И. Р. Ахметов [и др.] // Материалы Рос. науч. конф. «Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». — СПб., 2001. — С. 363–364.

3. Нурғалиев, Е. В. Отравлением алкоголем и его суррогатами / Е. В. Нурғалиев, А. А. Имамов // Тез. док. 2-го съезда токсикологов России 10–13 нояб., 2003. — М., 2003. — С. 389–390.

4. Разводовский, Ю. Е. Алкоголь и фатальный травматизм / Ю. Е. Разводовский // Медицинские новости. — 2011. — № 3. — С. 51–53.

5. Лужников, Е. А. Острые отравления: руководство для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.

Поступила 31.05.2012

УДК 616.9–036.12–036.87:616.155.1

## АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЯХ

С. И. Вершинина, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты оценки индуцированной альциановым синим агрегации эритроцитов у 43 пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями тяжелого течения (герпес-вирусная инфекция, фурункулез) в период ремиссии заболевания. Обнаружено увеличение степени и скорости агрегации относительно здоровых лиц, выявлена зависимость степени изменения параметров агрегации эритроцитов от частоты рецидивирования и длительности заболевания.

**Ключевые слова:** хронические рецидивирующие инфекции, эритроциты, агрегационные свойства.

## AGREGATION FEATURES OF ERYTHROCYTES IN CHRONIC RECURRENT INFECTIONS

S. I. Verшинina, I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The article presents the assessment results of erythrocyte aggregation, induced by alcian blue in 43 patients suffering from chronic recurrent infections (herpetic infections, furunculosis) during their remission. The dependence of the degree of aggregation was revealed on the frequency rate of relapses as well as duration of the disease.

**Key words:** chronic recurrent infections, erythrocytes, aggregation features.

### Введение

Развитие воспаления всегда сопровождается выраженными изменениями в системе крови, причем не только в клетках-эффекторах, но и в эритроцитах [1]. Считается, что мембрана эритроцитов является отражением состояния метаболических процессов в организме [2]. Так, описаны различные нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов при остром воспалении: усиление процессов свободнорадикального окисления [3]; изменение количественного состава липидов мембраны и соотношения между различными их фракциями [2]; снижение деформируемости клеток; изменение морфологии [4], агрегационной и адсорбционной способностей [5].

Имеются немногочисленные данные, указывающие на сохранение патологических изменений мембран эритроцитов не только в обострении, но и в период клинической ремиссии хронических рецидивирующих процессов [6]. Это позволяет рассматривать параметры структурно-функционального статуса эритроцитов в качестве потенциальных индикаторов, характеризующих течение болезни.

### Цель исследования

Оценка агрегационных свойств эритроцитов у пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями в период клинической ремиссии.

### Материал и методы исследования

Обследовано 43 пациента в возрасте от 20 до 50 лет с хроническими рецидивирующими инфекциями тяжелого течения, из них 25 пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией (ХРГИ), 18 — с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ). Диагноз ставили на основании анамнеза, объективного осмотра, лабораторных исследований. Критериями тяжелого течения считали количество рецидивов в год более 4, длительность рецидивов более 14 дней, наличие симптомов общей интоксикации [7, 8]. Продолжительность заболевания варьировала от 1 до 30 лет при частоте рецидивирования от 4 до 12 раз в год. Пациенты были госпитализированы в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (г. Гомель) для проведения плановой иммунокоррекции и на момент обследования находились в стадии клинической ремиссии заболевания. В исследование не

включались пациенты с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом в анамнезе. Контрольную группу составили 28 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для исследования служили эритроциты гепаринизированной венозной крови. После удаления плазмы эритроциты трижды отмывали 0,9 % раствором хлорида натрия и ресуспендировали в забуференном физиологическом растворе (рН = 7,4) в разведении 1:500.

Оценку агрегационной способности эритроцитов проводили оптическим методом на агрегометре AP 2110 фирмы «Солар» (Беларусь) в режиме AP. В качестве стандартного агрегирующего агента [9] использовали альциановый синий в концентрациях 0,01–0,5 %. Прибор предварительно калибровали по двум точкам, принимая за ноль светопропускание образца эритроцитарной суспензии, за 100 % — светопропускание индуктора в физиологическом растворе. Оценку агрегации эритроцитов проводили по следующим показателям:

1. МАХ — максимальная степень агрегации (%).
2. Т — время, соответствующее максимальной степени агрегации (с).
3. V — скорость агрегации за первые 60 с после добавления индуктора (%/мин).

Одновременно пациентам проводили стандартное лабораторное обследование, включающее биохимический и общий анализ крови.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета статистических программ «Statistica», 6.1. С учетом результатов проверки на нормальность распределения использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Результаты выражались как медиана (Me) и интерквартильный размах (25; 75 %). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Для использования агрегации эритроцитов в целях оценки изменения их структурно-функциональных свойств при воспалительных процессах необходимо выбрать оптимальные условия для проведения реакции. В качестве индуктора агрегации эритроцитов мы использовали альциановый синий, обладающий, как известно, способностью связываться с гликолипидами и гликопротеидами мембраны эритроцитов, тем самым вызывая их агрегацию [9]. При анализе эффективности различных концентраций альцианового синего нами было установлено, что 0,01–0,02 % растворы практически не вызывали агрегатообразования эритроцитов. Появление регистрируемой агрегации начиналось с концентрации альцианового синего 0,03 %, максимальная агрегация отмечалась под действием 0,05 % раствора, а начиная с концентрации 0,1 % и выше наблюдалось ослабление агрегатообразования (рисунок 1).

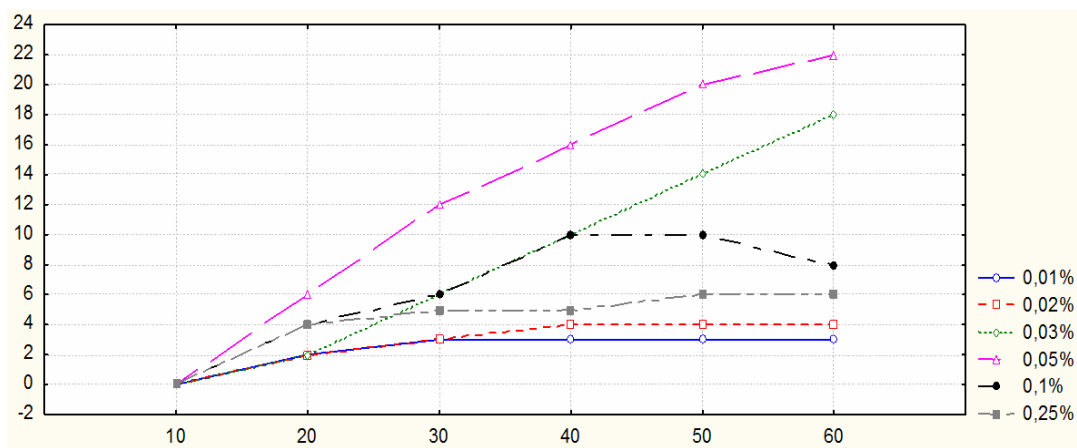


Рисунок 1 — Влияние различных концентраций альцианового синего на агрегацию эритроцитов

Примечание. По оси абсцисс — время (с); по оси ординат — светопропускание (%).

Концентрация эритроцитов в суспензии также значительно влияла на параметры агрегации. Так, при высоком содержании клеток (коэффициент светопропускания  $< 30$  %) регистрация параметров резко затруднялась в связи с большим количеством образующихся агрегатов, а при низком содержании эритроцитов (коэффициент светопропускания  $> 80$  %) наблюдалась значительная флюктуация агрегационной кривой. В пределах светопропускания эритро-

цитарной суспензии 60–70 % измеряемые параметры были хорошо воспроизводимы. Вышеизложенное послужило основанием для выбора условий проведения измерений агрегации эритроцитов: оптическая плотность суспензии эритроцитов 60–70 %, использование в качестве индуктора 0,05 % раствора альцианового синего.

Показатели агрегатообразования эритроцитов у обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Параметры агрегации эритроцитов у пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями

Параметры агрегации, ед. измерения	Контрольная группа, n = 28	Пациенты с хроническими рецидивирующими инфекциями	
		ХРГИ, n = 25	ХРФ, n = 18
Максимальная степень, %	23,5 (21,8; 25,4)	29,4 (25,7; 32,7)*	25,9 (22,7; 28,8)*
Время, мин	4,5 (3,1; 7,09)	4,4 (3,4; 5,4)	5,4 (4,3; 7,5)
Скорость, %/мин	31,0 (28,8; 33,4)	34,6 (29,4; 40,0)*	33,2 (29,4; 39,4)*

\* Различия значимы при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Как видно из данных таблицы 1, у пациентов как с ХРГИ, так и с ХРФ по сравнению с контрольной группой отмечалось повышение максимальной степени агрегации эритроцитов ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,04$  соответственно) с одновременным увеличением скорости агрегации ( $p = 0,04$ ;  $p = 0,03$  соответственно). В то же время значимых изменений времени максимальной агрегации в исследуемых группах не наблюдалось. Обнаружена прямая взаимосвязь между максимальной степенью и скоростью агрегации как у доноров ( $r_s = 0,63$ ;  $p > 0,001$ ), так и в группах ХРГИ ( $r_s = 0,62$ ;  $p > 0,001$ ) и ХРФ ( $r_s = 0,68$ ;  $p > 0,001$ ).

Результаты измерений согласуются с данными других авторов, указывающих на изменение агрегационных параметров эритроцитов при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях [6].

При анализе результатов мы обратили внимание на значительную гетерогенность значений показателей внутри групп пациентов. Так, степень агрегации эритроцитов у пациентов с ХРГИ колебалась в пределах 21–40,5 %, а у пациентов с ХРФ — 17–37 %. В то же время у здоровых лиц диапазон изменений составил 20,5–33,5 %. Аналогичные особенности отмечались и по скорости агрегации, но только у пациентов с ХРФ (рисунок 2).

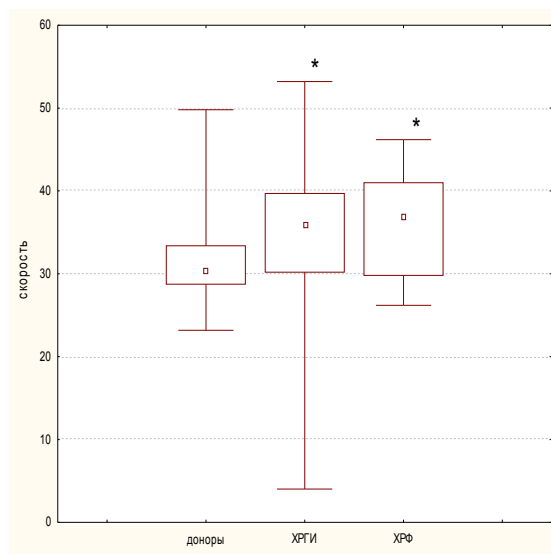
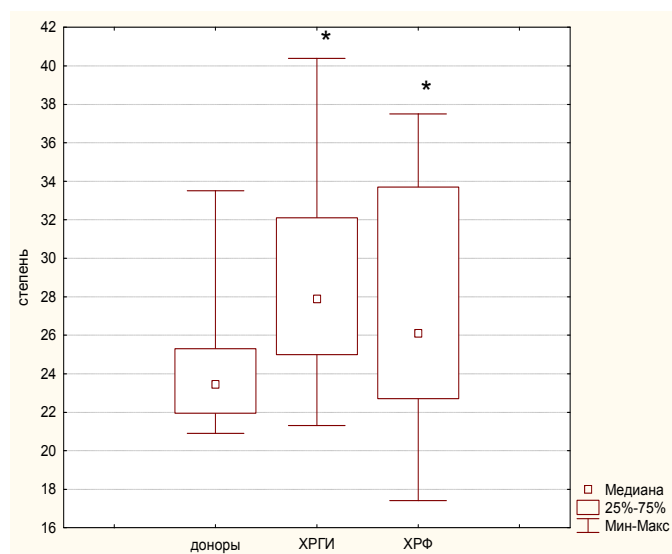
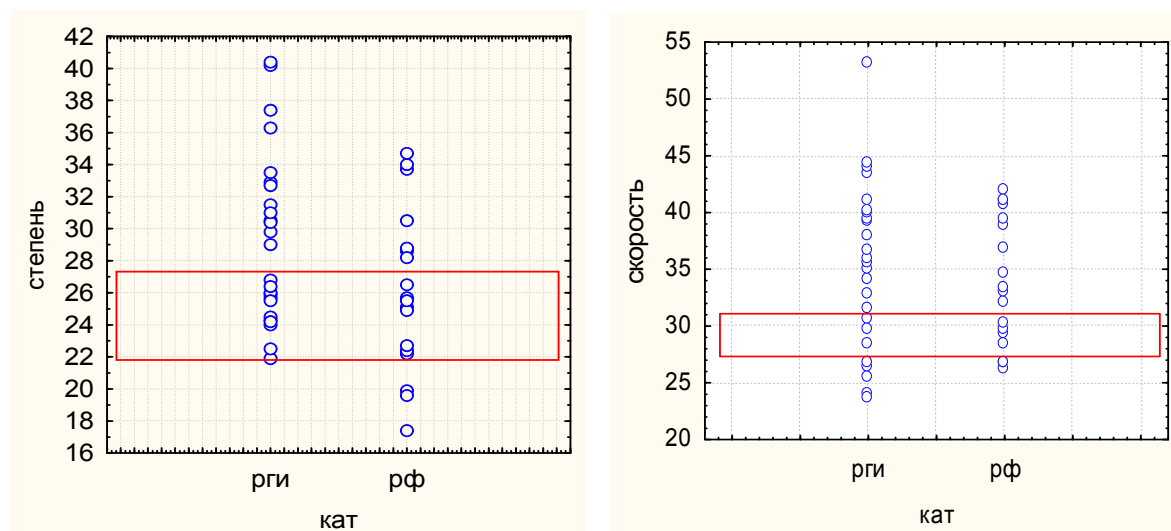


Рисунок 2 — Диапазон изменений параметров агрегации эритроцитов в обследованных группах

\* Различия значимы при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ )

По данным ряда научных публикации, синдром гиперагрегации эритроцитов встречается в клинической практике довольно часто, причем сопровождается не только гемореологические расстройства, но и различные метаболические и воспалительные процессы [5, 6]. В наших наблюдениях, хотя средние значения параметров агрегации в целом по группам пациентов увеличивались, при индивидуальном анализе обнаружен разнонаправленный характер изме-

нений. Среди пациентов с ХРФ повышение степени агрегации относительно интерквартильного диапазона здоровых лиц отмечалось в 9 случаях, у остальных больных изменения отсутствовали (5 человек) или даже наблюдалось снижение значений (3 наблюдения). Показатели максимальной степени агрегации у пациентов с ХРГИ увеличивались в большинстве случаев ( $n = 19$ ) и только у 6 пациентов соответствовали значениям здоровых лиц (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Индивидуальный характер изменений максимальной степени и скорости агрегации эритроцитов пациентов с ХРГИ и ХРФ**

*Примечание.* Значения параметров агрегации, находящиеся в выделенной зоне, соответствуют Ме (25; 75 %) здоровых лиц

Одним из косвенных способов оценки агрегации эритроцитов является определение показателя СОЭ, который широко используется в клинической практике в связи с относительной простотой проведения [10]. Однако нами не было выявлено статистически значимой корреляции между значениями СОЭ и показателями агрегации эритроцитов как в контрольной группе, так и у обследованных пациентов. Возможно, это связано с тем, что на СОЭ влияет множество факторов, в том числе белковый состав плазмы, гематокрит, размер и

форма эритроцитов [11]. Не обнаружено также значимых корреляций между количеством эритроцитов и параметрами агрегации.

Известно, что нарушения клеточных обменно-метаболических процессов могут прогрессировать по мере увеличения длительности хронического воспаления и усугубления его тяжести [1, 12]. В связи с этим мы проанализировали параметры агрегации в зависимости от частоты рецидивирования и длительности анамнеза у обследуемых пациентов. Результаты оценки приведены в таблице 2.

**Таблица 2 — Параметры агрегации эритроцитов у пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями в зависимости от частоты обострений и длительности заболевания**

Параметры агрегации, ед. измерения	Контрольная группа, n = 28	Пациенты с хроническими рецидивирующими инфекциями			
		частота рецидивов		длительность заболевания	
		4–6, n = 22	> 6, n = 21	< 2 лет, n = 18	> 2 лет, n = 24
Максимальная степень, %	23,5 (21,8; 25,4)	24,2(22,2; 26,0)	30,4 (26,8; 33,7)*, **	26,4 (24,0; 30,4)*	25,5 (24,2; 31,5)
Скорость, %/мин	31,0 (28,8; 33,4)	32,0(29,8; 40,0)	37,9 (34,6; 40,7)*	32,9 (28,4; 39,4)	37,9 (30,6; 40,7)*

\*Различия значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой здоровых лиц, \*\* различия значимы ( $p < 0,05$ ) при сравнении аналогичных групп между собой.

Как видно из данных таблицы 2, только у пациентов с количеством обострений > 6 раз в год отмечалось увеличение степени ( $p < 0,001$ ) и скорости ( $p < 0,001$ ) агрегации по сравнению со здоровыми лицами, тогда как у больных с меньшей частотой рецидивов отличий от контрольных значений не выявлено. При сравнении групп между собой различия в показателях степени агрегации также были значимы ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой взаимосвязи между значениями максимальной степени агрегации и частотой рецидивов ( $r_s = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

Проанализировав показатели агрегации эритроцитов в зависимости от длительности заболевания (менее 2 лет и более 2 лет), мы установили, что увеличение степени агрегации относительно контрольных значений было только в группе с длительностью анамнеза менее 2 лет ( $p = 0,04$ ), а в группе пациентов, болеющих более 2 лет, имела тенденция к повышению. Скорость агрегации значимо увеличивалась только у пациентов с продолжительностью заболевания более 2 лет ( $p < 0,001$ ). Между скоростью агрегации и длительностью заболевания обнаружено наличие прямой взаимосвязи средней силы ( $r_s = 0,38$ ;  $p = 0,04$ ).

Проведенные исследования продемонстрировали, что у пациентов с хронической рецидивирующей инфекцией в период клинической ремиссии наблюдаются изменения агрегационных свойств эритроцитов, прогрессирующие по мере увеличения частоты рецидивирования и длительности анамнеза. Данные изменения, по-видимому, являются отражением механизмов метаболической адаптации, и их оценка может оказаться перспективной для мониторинга воспалительного процесса и планирования тактики лечения.

#### Выводы

1. У пациентов с хронической рецидивирующей инфекцией (герпес-вирусная инфекция, фурункулез) тяжелого течения в стадии клинической ремиссии выявлено увеличение относительно контрольных значений показателей максимальной степени и скорости агрегации эритроцитов в тесте с альциановым синим.
2. Обнаружена зависимость степени изменения параметров индуцированной агрегации эритроцитов у обследованных пациентов от частоты рецидивирования и длительности заболевания.
3. Взаимосвязи между показателями агрегационной способности эритроцитов, количеством эритроцитов и значениями СОЭ у пациентов с хроническими инфекциями и здоровых лиц не выявлено.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Типовые изменения эритроцитов при хроническом воспалении / Е. А. Степовая [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 137, № 1. — С. 66–70.

2. Молекулярные нарушения мембран эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы / В. В. Новицкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — № 2. — С. 62–67.

3. Новицкий, В. В. Структурная дезорганизация мембраны эритроцитов как универсальная типовая реакция целостного организма при болезнях дисрегуляции (глава в монографии) / В. В. Новицкий / Патология дисрегуляции / под ред. акад. Г. Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — С. 395–406.

4. Морфометрия и электрофоретическая подвижность эритроцитов больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой при лечении внутривенным лазерным облучением крови / Т. Г. Сарычева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2009. — № 3. — С. 13–14.

5. Показатели обратимой агрегации эритроцитов периферической крови у больных с острой пневмонией / В. В. Новицкий [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 6. — С. 36–37.

6. Кузьмина, О. А. Генетические маркеры и морфология эритроцитов в клинике хронического обструктивного бронхита / О. А. Кузьмина, Ю. И. Афанасьева, М. И. Чурносова // Клиническая медицина. — 2006. — № 1. — С. 24–27.

7. Дидковский, Н. А. Герпетическая инфекция тяжелого течения / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенко // Терапевтический архив. — 2007. — № 11. — С. 52–57.

8. Сетдикова, Н. Х. Принципы диагностики и лечения хронического рецидивирующего фурункулеза / Н. Х. Сетдикова, К. С. Манько, Т. В. Латышева // Лечащий врач. — 2005. — № 6. — С. 44–47.

9. Изучение агрегации эритроцитов на лазерном агрегометре / А. А. Спасов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 5. — С. 21–23.

10. Изменения скорости оседания эритроцитов и их интерпретация / С. Т. Дальнова [и др.] // ARSmedika. — 2010. — № 4. — С. 117–120.

11. Parameters of red blood cell aggregation as correlates of the inflammatory state / R. Ben Ami [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. 1982–1988.

12. Хронический бронхит: участие эритроцитов в патологическом процессе / Е. А. Степовая [и др.] // Клиническая медицина. — 2004. — № 1. — С. 53–56.

Поступила 29.06.2012

УДК 617.736-005.98-089.849.19:[617.735-002-02:616.379-008.64

## ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МАКУЛЫ ПРИ ЛАЗЕРНОМ ЛЕЧЕНИИ ФОКАЛЬНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

И. Г. Заборовский

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Проведено лазерное лечение пациентов с фокальным диабетическим макулярным отеком (ДМО) по стандартной (контрольная группа — 47 глаз) и разработанной нами методике (основная группа — 100 глаз). Динамическое послеоперационное наблюдение на протяжении года показало статистически значимое преимущество предложенной методики в улучшении морфометрических и функциональных показателей сетчатки в макулярной зоне. У пациентов основной группы отмечено снижение толщины сетчатки на  $23,2 \pm 16,7$  мкм, а в контрольной — на  $11,4 \pm 17,8$  мкм ( $p < 0,001$ ) и улучшение остроты зрения (ОЗ), соответственно, в 57,0 и 25,2 % глаз ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** фокальный диабетический макулярный отек, лазерное лечение, толщина сетчатки, острота зрения.

## DYNAMICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF MACULAE IN LASER TREATMENT OF FOCAL DIABETIC MACULAR EDEMA

I. H. Zaborovskiy

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

The laser treatment of patients with focal diabetic macular edema (DME) has been conducted by the standard method (the control group of 47 eyes) and by the method developed by us (the main group of 100 eyes). The dynamic post-operative follow-up throughout the year showed a statistically significant advantage of the proposed



method in improving the morphometric and functional parameters of the retina in the macular area. The patients of the main group revealed a decrease of the retinal thickness by  $23,2 \pm 16,7$  mm, and of the control group by  $11,4 \pm 17,8$  mm ( $p < 0,001$ ) and improvement in visual acuity (VA), respectively, 57,0 and 25,2 % of eyes ( $p < 0,001$ ).

**Key words:** focal diabetic macular edema, laser treatment, macular thickness, visual acuity.

Одним из наиболее частых проявлений диабетической ретинопатии (ДР) и основной причиной снижения центрального зрения у пациентов с сахарным диабетом (СД) является ДМО [1]. Отек макулы регистрируется приблизительно в 10 % этой популяции. При длительности заболевания 20 лет и более распространенность ДМО возрастает до 25 % [2].

Как и следовало ожидать, распространение макулярного отека непосредственно зависит от тяжести и длительности течения ретинопатии и может колебаться от 3 % среди глаз с непролиферативной ДР до 38 % среди глаз с препролиферативной ДР и 71 % среди глаз с пролиферативной ДР [3]. Приблизительно у половины пациентов с ДМО острота зрения снижается на 0,2 и более в течение 2-х лет [4]. ДМО является хроническим заболеванием, которое может усиливаться или уменьшаться на протяжении многих лет и вызывать необходимость многочисленных вмешательств [5].

Патогенез ДМО многофакторный. Гипергликемия приводит к патологическому изменению стенок микрососудов сетчатки, вследствие чего нарушается внутренний (ретиальных сосудов) либо наружный (пигментного эпителия сетчатки) гематофтальмический барьер, что вызывает накопление жидкости в макулярной области [6, 7].

В настоящее время не существует средств изолированного терапевтического воздействия на течение ДР, сравнимых по эффективности с лазеркоагуляцией (ЛК) [8]. ЛК является «золотым стандартом» лечения ДМО, и ее достоинства доказаны в ходе выполнения мультицентрового исследования по изучению ранней лазерной коагуляции при ДР (ETDRS) [9]. Эффективным методом лечения ДМО является использование фокальной лазерной коагуляции по типу «решетки», однако любое улучшение остроты зрения регистрируется лишь в 17 % глаз [10, 11]. Тем не менее ряд пациентов не реагирует ожидаемым образом на применяемое лечение и ОЗ снижается.

Лечебные возможности ЛК снижаются по мере «запущенности» ДМО [12]. Среди направляемых впервые на лазерное лечение более 40 % составляют пациенты с далеко зашедшими стадиями ДМО [13]. Среди причин поздней выявляемости заболевания можно выделить: трудность офтальмоскопической визуализации начальных проявлений и отсутствие доступных и объективных критериев высокого риска ДМО. Стойкая эффективность ЛК может быть обеспечена только у пациентов с начальной стадией ДР

и компенсацией СД [14]. Более раннее вмешательство приводит к лучшим результатам ЛК [15].

Таким образом, имеется необходимость в поиске новых методов и способов лечения ДМО, позволяющих улучшить морфометрические показатели и зрительные функции сетчатки.

#### **Цель исследования**

Оценка эффективности медицинских технологий лазерного лечения фокального ДМО.

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

Методом случайной выборки отобрано 86 пациентов с непролиферативной ДР, у которых диагностирован фокальный ДМО. Все пациенты подвергнуты полному офтальмологическому обследованию, включая флюоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию (ОКТ), выполненную на аппарате Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), с использованием протокола сканирования «Fast Macular Thickness Map». Цифровые данные ОКТ получены из распечатки стандартного протокола. Никакие ручные измерения не производились. Клиническая классификация тяжести ДР основывалась на рекомендациях ETDRS [11]. Критериями отбора пациентов являлось отсутствие в предшествующие четыре месяца базовому исследованию лазерной коагуляции, интравитреальных инъекций или фармакологического ослабления эффектов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Пациенты основной группы были подвергнуты однократному сеансу лазерного воздействия с использованием твердотельного лазерного фотокоагулятора Visulas 532s производства Carl Zeiss AG (Германия) с длиной волны излучения 532 нм. Лазерное лечение проводилось по классической методике ETDRS (контрольная группа — 47 глаз) и разработанной нами модифицированной технологии (основная группа — 100 глаз). Отличие предложенной модифицированной методики заключалось в применении 2-х последовательных импульсов лазерного воздействия низкой (подпороговой) мощности и короткой экспозиции. Техника лечения пациентов основной группы была идентичной и выполнялась одним хирургом. В исследуемых группах определялись ОЗ, толщина и объем сетчатки в макулярной зоне (МЗ) перед лазерным вмешательством и при каждом ежеквартальном посещении пациентов на протяжении года. Анализировались показатели с учетом исходных уровней по отдельным секторам (9 полей) макулы, а также средние величины фовеолярной, пара-, перифовеолярной и макулярной области в целом.

Статистическая обработка данных производилась с использованием анализа в системе «Statistica», 6.1 (StatSoft). Данные приведены в виде среднего и стандартного отклонения  $M \pm \sigma$ . Для оценки различий между группами анализа применяли U-тест Манна-Уитни. Коэффициент корреляции Спирмена использовался для определения статистической корреляции между любыми 2-мя ненормально распределенными переменными. Посредством критерия ранго-

вых сумм Вилкоксона сравнивались начальные и последующие значения ОЗ, толщины различных зон и объема МЗ сетчатки в каждой группе. Величина «р» менее чем 0,05 считалась статистически значимой.

#### Результаты и обсуждение

В исходной позиции демографическая, клиническая и лабораторно-инструментальная характеристики исследуемых групп не различались (таблица 1).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика пациентов с фокальным ДМО в зависимости от метода лечения

Показатели	Контрольная группа, n = 47	Основная группа, n = 100	Всего, n = 147	p*
Мужчины	22 (46,8 %)	45 (45,0 %)	67 (45,6 %)	0,88
Женщины	25 (53,2 %)	55 (55,0 %)	80 (54,4 %)	0,88
Средний возраст, лет	52,3 ± 11,6	51,6 ± 12,3	51,8 ± 12,0	0,77
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8 ± 5,0	28,8 ± 5,6	28,8 ± 5,4	0,93
Ожирение ≥ 25 кг/м <sup>2</sup>	36 (76,6 %)	68 (68,0 %)	104 (70,7 %)	0,36
СД 1 тип	9 (19,1 %)	21 (21,0 %)	30 (20,4 %)	0,91
СД 2 тип	38 (80,9 %)	79 (79,0 %)	117 (79,6 %)	0,81
Длительность СД	10,5 ± 5,1	11,2 ± 5,3	11,0 ± 5,2	0,56
Длительность ДР	1,5 ± 1,2	1,5 ± 1,5	1,5 ± 1,4	0,88
Дебют ДР	50,8 ± 11,5	50,1 ± 12,4	50,3 ± 12,1	0,86
Систолическое АД, мм рт. ст.	145,0 ± 18,5	142,9 ± 21,3	143,5 ± 20,4	0,34
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,4 ± 7,9	85,7 ± 8,2	86,3 ± 8,1	0,35
Глюкоза натощак средняя, ммоль/л	7,8 ± 1,6	7,7 ± 1,6	7,7 ± 1,6	0,85
Глюкоза после еды, ммоль/л	12,0 ± 3,0	11,9 ± 3,9	11,9 ± 3,6	0,59
ВГД правый, мм рт. ст.	17,9 ± 1,8	17,4 ± 2,0	17,5 ± 2,0	0,14
ВГД левый, мм рт. ст.	18,2 ± 1,4	17,7 ± 2,0	17,8 ± 1,8	0,10

Примечание. p\* — U-критерий Манна-Уитни

Отсутствовали какие-либо статистически значимые различия в распределении групп по возрасту, половому признаку, типу и продолжительности течения СД, дебюту ДР ( $p > 0,05$ ). Также исследуемые группы не отличались по клиническим показателям: уровню глюкозы в крови, внутриглазному и артериальному давлению, морфофункциональным показателям сетчатки глаза ( $p > 0,05$ ). Базовая средняя толщина макулы при фокальном ДМО составила  $273,1 \pm 14,6$  мкм (95 % ДИ 270,7–275,5 мкм), объем сетчатки —  $7,65 \pm 0,40$  мм<sup>3</sup> (95 % ДИ 7,58–7,71 мм<sup>3</sup>), а ОЗ —  $0,73 \pm 0,14$  (95 % ДИ 0,71–0,75).

Использование ЛК как метода лечения ДМО на начальных стадиях ДР способствовало достижению эффекта, что выражалось в улучшении или стабилизации морфофункциональных показателей сетчатки. Анализ морфометрических параметров показал, что после одного года наблюдалось уменьшение объема и толщины сетчатки макулы. Статистически значимое изменение этих параметров ( $p < 0,05$ ) происходит в течение всего промежутка наблюдения (рисунок). Однако наибольшая эффективность лазерного лечения наблюдается в течение первых трех месяцев после вмешательства ( $p < 0,001$ ).

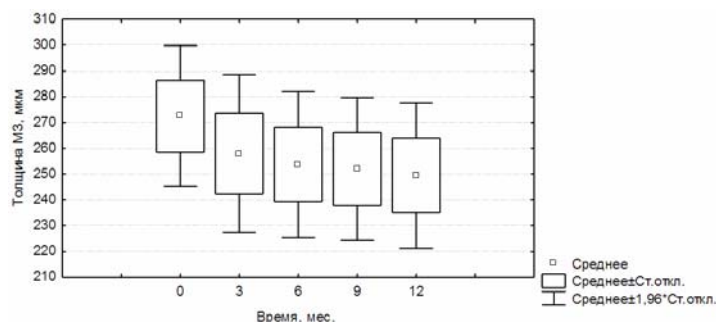


Рисунок 1 — Динамика изменения средней толщины макулы за одногодичный период

Имевшие место изменения уже через 3 месяца после вмешательства регрессировали с восстановлением анатомической структуры МЗ у 53,9 % глаз. В дальнейшем, положительная динамика сохранялась, и к исходу 12 месяца регресс ДМО диагностирован в 73,0 % глаз. Нами отмечено в динамике уменьшение макулярной толщины и объема в большинстве секторов МЗ. Усредненные показатели по всем 9 секто-

рам показали их последовательное снижение к 12 месяцам на  $19,4 \pm 17,9$  мкм (95 % ДИ от 16,4 до 22,3 мкм,  $p < 0,001$ ) и на  $0,53 \pm 0,48$  мм<sup>3</sup> (95 % ДИ от 0,46 до 0,61 мм<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ) с одновременным улучшением ОЗ на  $0,05 \pm 0,07$  (95 % ДИ от 0,04 до 0,06,  $p < 0,001$ ). Следует отметить более выраженное течение морфологической и функциональной стабилизации МЗ в основной группе по сравнению с контрольной (таблица 2).

Таблица 2 — Морфометрические ОКТ-параметры сетчатки в сравниваемых группах до и после лечения

Показатели	Контрольная группа, n = 47	Основная группа, n = 100	p*
Острота зрения: — до операции — через 12 месяцев p**	0,73 ± 0,15 0,75 ± 0,16 0,13	0,73 ± 0,14 0,80 ± 0,15 < 0,001	0,96 0,08
Толщина фовеолярной зоны, мкм: — до операции — через 12 месяцев p**	226,2 ± 29,3 216,6 ± 26,3 0,006	223,3 ± 21,9 203,6 ± 22,6 < 0,001	0,62 0,003
Толщина парафовеолярной области, мкм: — до операции — через 12 месяцев p**	293,2 ± 17,7 281,8 ± 22,6 < 0,001	292,7 ± 18,1 268,2 ± 16,5 < 0,001	0,84 0,001
Толщина перифовеолярной области, мкм: — до операции — через 12 месяцев p**	267,6 ± 19,1 255,8 ± 22,9 < 0,001	264,5 ± 14,1 241,9 ± 15,5 < 0,001	0,40 < 0,001
Средняя толщина МЗ, мкм: — до операции — через 12 месяцев p**	274,4 ± 16,1 263,0 ± 21,0 < 0,001	272,5 ± 14,0 249,3 ± 14,4 < 0,001	0,45 < 0,001
Объем МЗ, мм <sup>3</sup> : — до операции — через 12 месяцев p**	7,68 ± 0,44 7,38 ± 0,62 < 0,001	7,64 ± 0,38 6,99 ± 0,41 < 0,001	0,56 < 0,001

Примечание. p\* — U-критерий Манна-Уитни; p\*\* — критерий ранговых сумм Вилкоксона

Так, если в предоперационном периоде статистически значимых различий параметров сетчатки между исследуемыми группами не было ( $p > 0,05$ ), то к исходу 12 месяцев различие показателей между группами статистически значимо за одногодичный период как по толщине ( $p < 0,001$ ), так и объему ( $p < 0,001$ ) МЗ сетчатки. Однако эффективность модифицированной методики существенно выше стандартной (ETDRS), используемой в клинической практике. В частности, у пациентов контрольной группы выявлено снижение средней толщины МЗ на  $11,4 \pm 17,8$  мкм, а основной — на  $23,2 \pm 16,7$  мкм ( $p < 0,001$ ); объем МЗ в контрольной группе снизился на  $0,30 \pm 0,48$  мм<sup>3</sup>, в основной — на  $0,65 \pm 0,44$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). В дальнейшем, результаты динамики изменения объема макулы в тексте не приводятся, а пред-

ставлена только толщина сетчатки, так как между ними существует прямая сильная корреляционная связь в базовом уровне и послеоперационном периоде на протяжении годовичного исследования ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,001$ ).

Эффективность ЛК в уменьшении толщины сетчатки при фокальном ДМО возрастает от периферии к центру примерно на 2,8 % ( $p < 0,05$ ). Относительное уменьшение в толщине сетчатки через 12 месяцев было самым высоким в фовеолярной зоне (–7,4 %), затем — в перифовеолярной (–7,2 %) и парафовеолярной (–7,0 %) областях. Эта закономерность выявлена у пациентов обеих групп, однако стандартизованные показатели количественного уменьшения толщины сетчатки макулы в 2,2 раза выше в основной группе (–81,4 %) по сравнению с контрольной (–37,5 %),  $p < 0,001$ .

Лазерное воздействие производит статистически значимое уменьшение фокального ДМО. Критерием эффективности лечения является степень регресса ДМО. Сравнительный анализ динамики снижения толщины МЗ показал существенное различие этого показателя при использовании различных методик лазерного лечения.

За одногодичный период среди пациентов контрольной группы ДМО регрессировал у 78,7 %, а в группе с использованием модифицированной технологии — у 94,0 % ( $p < 0,05$ ), в том числе полное исчезновение отека в контрольной группе имело место в 51,1 %, а в основной — в 84,7 %. Вместе с тем отек остался устойчивым в 19,1 % глаз при использовании стандартного лечения и лишь в 5,0 % глаз — при модифицированной технологии ( $p < 0,05$ ). Снижение толщины МЗ сетчатки зависит от ее исходного уровня. Анализ полученных результатов свидетельствует о замедлении скорости уменьшения отека с увеличением предоперационного показателя, что подтверждается обратной корреляционной связью ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ).

Динамическое наблюдение на протяжении одного года свидетельствует о наличии статистически значимой согласованности между изменениями в толщине сетчатки и зрительными функциями ( $p < 0,05$ ). Коэффициент корреляции между ОЗ и общей толщиной МЗ составил в послеоперационном периоде  $r_3 = -0,20$ ,  $r_6 = -0,23$ ,  $r_9 = -0,23$ ,  $r_{12} = -0,29$ ,  $p < 0,05$  соответственно через 3, 6, 9 и 12 месяцев после ЛК. Отмечено усиление связи по мере приближения отека к центру макулы от периферии, о чем свидетельствует корреляция между ОЗ и измеренной ОКТ толщиной сетчатки отдельных секторов макулы: перифовеолярная область ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ), фовеолярная зона ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

Структурные изменения макулярной сетчатки в послеоперационном периоде оказывают влияние на уровень зрительных функций. Подтверждением тому являются результаты исследования ОЗ. Улучшение зрительных функций имеет место в обеих группах, однако зрительный результат реализованных технологий ЛК существенно различается. ОЗ у пациентов при их визите через 12 месяцев после лазерного вмешательства увеличилась в контрольной группе на  $0,02 \pm 0,06$  (95 % ДИ с  $-0,001$  до  $0,037$ ), а в основной — на  $0,07 \pm 0,075$  (95 % ДИ с  $0,052$  до  $0,082$ ). При лечении фокального ДМО стандартным методом в контрольной группе не достигнуто статистически значимого улучшения ОЗ ( $p = 0,13$ ), в то время как в основной группе результативность была значительно выше ( $p < 0,001$ ). Сравнительный анализ ОЗ в динамике у пациентов обеих групп показал их неоднозначную реакцию на ЛК. Так, если на-

кануне лазерного лечения не было статистически значимого различия по этому показателю между пациентами обеих групп ( $p = 0,08$ ), то после проведения сеанса ЛК у пациентов контрольной группы ОЗ улучшилась через 3 месяца после лечения ( $p < 0,001$ ) и сохранялась на протяжении изучаемого периода (1 год). В основной группе ОЗ нарастала, что подтверждалось во время каждого последующего ежеквартального визита пациентов. На заключительном обследовании отмечено улучшение ОЗ в 57 % глаз пациентов основной и в 25,5 % — контрольной ( $p < 0,001$ ) группы, в том числе на 0,2, соответственно, в 13 и 2,1 % глаз ( $p = 0,037$ ). Ухудшение ОЗ встречалось реже в основной группе (2 %) по сравнению с контрольной (8,5 %),  $p = 0,065$ .

В ходе исследования установлено, что чем больше средняя толщина МЗ сетчатки до применения ЛК, тем менее выражен положительный результат увеличения ОЗ. Лучший зрительный эффект был получен у пациентов с отеком макулы толщиной от 270 до 300 мкм.

#### **Заключение**

Лазерное лечение показало достаточно долгосрочную эффективность в уменьшении толщины, объема сетчатки и улучшении ОЗ. Мониторинг на протяжении 12 месяцев выявил статистически значимое преимущество предложенной нами методики при лечении фокального ДМО на ранних стадиях ДР.

#### **Выводы**

1. Применение ЛК сетчатки приводит к статистически значимому улучшению морфометрических показателей МЗ у пациентов с фокальным ДМО в одногодичном наблюдении ( $p < 0,001$ ).

2. Установлена корреляционная связь между позитивными анатомическими изменениями МЗ и зрительными функциями, усиливающаяся с увеличением послеоперационного периода и близостью отека к центру макулы.

3. Выявленная положительная динамика зрительных функций вследствие лазерного воздействия имела статистически значимые различия в зависимости от лазерной технологии в пользу модифицированной методики, при которой улучшение ОЗ наблюдается чаще ( $p < 0,05$ ).

4. Разработанная методика ЛК с использованием 2-х последовательных импульсов низкой мощности и короткой экспозиции оказывает терапевтический эффект, превосходящий результаты классического метода при лечении фокального ДМО на ранних стадиях ДР.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Moss, S. E. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population / S. E. Moss, R. Klein, B. E. Klein // *Ophthalmology*. — 1994. — Vol. 101. — P. 1061–1070.
2. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic retinopathy / R. Klein [et al.] // *Ophthalmology*. — 1984. — Vol. 91. — P. 1464–1474.

3. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema / J. B. Jonas [et al.] // Arch. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 121. — P. 57–61.
4. Ferris, F. L. III. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy / F. L. III Ferris, A. Patz // Surv. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 28. — P. 452–461.
5. Browning, D. J. A spreadsheet template for the analysis of the optical coherence tomography in the longitudinal management of diabetic macular edema / D. J. Browning, C. M. Fraser, M. E. Powers // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. — 2006. — Vol. 37. — P. 399–405.
6. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: What is focal and what is diffuse? / D. J. Browning [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 146. — P. 649–655.
7. Diabetic macular edema: Classification, medical and laser therapy / F. Bandello [et al.] // Semin. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 18. — P. 251–258.
8. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus // Report of a WHO consultation in Geneva 9–11 November 2005. — Switzerland. — WHO press, 2005. — 39 p.
9. Lee, C. M. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: Long-term visual results / C. M. Lee, R. J. Olk // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 1594–1602.
10. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no.19 / Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Arch. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 113. — P. 1144–1155.
11. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1 / Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Arch. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 103. — P. 1796–1806.
12. Балашевич, Л. И. Глазные проявления диабета / Л. И. Балашевич, А. С. Измайлов. — СПб.: МАПО, 2004. — 392 с.
13. Сорокин, Е. Л. Оценка исходного состояния макулярной зоны у больных сахарным диабетом 2 типа при их первичном направлении на лазерное лечение по поводу диабетической ретинопатии; перспективы сохранности зрительных функций / Е. Л. Сорокин, М. В. Пшеничных // Дальневосточный медицинский журнал. — 2007. — № 3. — С. 86–88.
14. Wilczyński, M. Results of laser photocoagulation in patients with diabetic retinopathy developed as a complication of diabetes type 2 / M. Wilczyński, K. Dzivigielewski // Klin. Oczna. — 2006. — Vol. 108(1–3). — P. 66–69.
15. Tang, L. P. Therapeutic effect of argon green laser for diabetic retinopathy / L. P. Tang, H. Y. Feng // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. — 2004. — Vol. 24 (12). — P. 1452–1454.

Поступила 09.10.2012

УДК 616.14-089.844:616.136/.137]:616.9

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОВЕНОЗНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А. А. Лызиков

Гомельский государственный медицинский университет

В статье обсуждается эффективность аутовенозной реконструкции аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений. Приведены основные этапы разработки предлагаемого метода. Исследование носит смешанный характер. Посредством ретроспективного анализа были установлены группы риска инфекционных осложнений со стороны искусственного протеза при реконструкциях аорто-подвздошного сегмента. В эксперименте на 30 беспородных собаках была создана модель субкультуральной бактериемии, изучены закономерности функционирования искусственного протеза сосудов в условиях потенциального инфицирования и определены морфофункциональные свойства бедренной вены при включении в артериальный кровоток. На основании полученных данных был разработан новый метод аутовенозной реконструкции аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском инфицирования, который клинически апробирован у 10 пациентов. В статье выполнен расчет экономической эффективности.

**Ключевые слова:** инфекция искусственного сосудистого протеза, бедренная вена, аорто-подвздошная реконструкция, ампутация, экономическая эффективность.

## ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF AUTOVENOUS AORTOILIAC RECONSTRUCTION IN PATIENTS AT HIGH RISK OF INFECTIOUS COMPLICATIONS

A. A. Lyzikov

Gomel State Medical University

Efficiency of autovenous aorto-iliac reconstruction in patients at high risk of infectious complications is discussed in the article. Main steps of design of proposed method are described. The study is performed in mixed fashion. Groups of high risk of infectious complications are determined by retrospective analysis of case histories. Experimental model of subcultural bacteremia was performed in 30 experimental animals – dogs. New method of autovenous aorto-iliac reconstruction in high risk patients was designed on a basis the data obtained. 10 patients underwent surgery of proposed fashion. Economic efficiency of the method is calculated in the article.

**Key words:** infection of vascular prosthesis, femoral vein, aorto-iliac reconstruction, major amputation, economic efficiency.

### **Введение**

Основной патологией, поражающей артериальное русло, является облитерирующий атеросклероз [1]. Несмотря на разнообразие кли-

нических проявлений этого заболевания, основной ее причиной является сужение просвета сосудов. Наряду с коррекцией метаболических нарушений исправление гемодинамиче-

ских проблем является важнейшей частью лечения. С конца XIX в. предпринимались попытки хирургической реваскуляризации пораженных областей, однако настоящий прогресс начался с применением подкожной вены в качестве сосудистого протеза. Поиск идеального кондуита продолжается до сих пор, но универсальный заменитель сосудов, одинаково хорошо подходящий к различным клиническим состояниям, так и не найден. Существует множество предложенных вариантов: от аутоканей, наиболее популярным представителем которых является большая подкожная вена, до консервированных различным способом аллографтов.

Несмотря на безусловные технологические успехи, искусственным протезам все еще присущ один общий недостаток — это чувствительность к инфекции [2]. Инфекционные осложнения являются наиболее грозной и до конца нерешенной проблемой современной ангиохирургии [3]. Сложность заключается как в системной реакции организма на персистирующий инфекционный очаг, так и тем, что воспаление вокруг анастомоза приводит к прорезыванию швов и, как следствие, к нарушению герметичности реконструированного сосудистого русла [4].

Оптимальным путем решения данной проблемы является первичное использование аутоканей. Наиболее доступным, широко распространенным и изученным представителем данной группы кондуитов является большая подкожная вена. Ее применение ограничивается либо явной неадекватностью диаметра для реконструируемого сегмента, либо отсутствием этой вены или выраженным варикозным изменением ее. В последнее время в связи с бурным развитием кардиохирургии к этим ограничениям добавилось стремление сохранить большую подкожную вену для возможной реваскуляризации миокарда.

Типичным примером невозможности использования подкожной вены из-за неадекватности диаметров является аорто-подвздошный сегмент, окклюзирующие поражения которого весьма распространены и известны под названием «синдром Лериша». Реконструкции этой зоны в подавляющем большинстве случаев возможны только при использовании искусственных протезов или посредством эндоваскулярной коррекции. Инфекционные осложнения искусственных протезов встречаются с частотой 2–6 %, при этом летальность достигает 75 % [5]. Применение стентов и стент-графтов не имеют преимуществ перед искусственными протезами по частоте инфицирования [6].

По мере накопления клинического опыта по использованию этих методик стало ясно, что наиболее перспективным является применение криоконсервированных аллографтов и бедренной вены для реваскуляризации, причем

применение бедренной вены показало лучшие результаты. Однако и этот вид хирургического лечения обладает рядом серьезных недостатков, которые влияют на исход операции. Основными из них являются тяжелое состояние пациентов, большинство из которых находится в состоянии системного воспалительного ответа, длительность (более 10 ч) операции, по поводу чего было даже предложено выполнение ее в несколько этапов [7], и большой объем операционной травмы, включая большую длину выделяемой вены, что в 20 % случаев вызывает необходимость фасциотомии [8]. Все это, по-видимому, стало препятствием к повсеместному применению данной методики. В настоящее время наибольший клинический опыт аутовенозных реконструкций аорто-подвздошного сегмента — 41 операция, о чем было сообщение G. P. Clagett [9]. Опубликованный опыт немногих центров, целенаправленно занимающихся этой проблемой, находится в пределах 12–24 операций за значительный период наблюдений [10]. Остальные работы носят характер случаев из практики [11].

Исходя из вышеизложенного, очевидна необходимость повышения эффективности хирургического лечения окклюзирующих поражений аорто-подвздошного сегмента у пациентов с гнойно-некротическими поражениями.

Для этого необходимо: определить группы высокого риска таких осложнений; изучить патогенез потенциального инфицирования. Для ответа на этот вопрос необходимо создать экспериментальную модель субкультуральной бактериемии и новый метод реконструктивного хирургического лечения окклюзирующих поражений аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском инфицирования и внедрить разработанный метод в клиническую практику.

#### **Материал и методы**

Исследование носит смешанный характер. Посредством ретроспективного анализа установлены группы риска инфекционных осложнений со стороны искусственного протеза при реконструкциях аорто-подвздошного сегмента. В эксперименте на 30 беспородных собаках создана модель субкультуральной бактериемии, изучены закономерности функционирования искусственного протеза сосудов в условиях потенциального инфицирования и определены морфофункциональные свойства бедренной вены при включении в артериальный кровоток. На основании полученных данных разработан новый метод аутовенозной реконструкции аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском инфицирования, который клинически апробирован на 10 пациентах.

#### **Результаты**

Определение групп пациентов, подверженных высокому риску инфицирования ис-

кусственных протезов сосудов при реконструкции аорто-подвздошного сегмента, было основано на ретроспективном анализе историй болезней [12]. Все пациенты проходили лечение в Гомельском областном отделении хирургии сосудов У «Гомельский областной клинический кардиологический диспансер». Были проанализированы истории болезней 33 пациентов, оперированных по поводу поздних осложнений аорто-подвздошных реконструкций с 2005 по 2009 гг. Из них мужчин — 32 (97 %), женщин — 1 (3 %). Средний возраст больных составил  $58,8 \pm 7,9$  года, причем максимальный возраст составил 77 лет, минимальный — 43 года. Средний срок наблюдения с момента первичного реконструктивного хирургического лечения составил  $5,7 \pm 4,7$  года, причем минимальный срок — 1 год, максимальный — 20 лет. Для определения степени ишемии мы использовали классификацию А. В. Покровского (1979).

В результате исследования мы установили, что подавляющее большинство осложнений — 91 % развилось у пациентов, оперированных по поводу окклюзирующих поражений аорто-подвздошного сегмента. Наибольшее количество поздних осложнений (90,7 %) отмечалось у пациентов, первично оперированных в стадии субкомпенсированного и декомпенсированного нарушения кровообращения (ХАН 3 — 57,5 %, ХАН 4 — 33,3 %) Тромбоз протеза протекает тяжелее ложной аневризмы — декомпенсированные степени ХАН при поступлении встречались: ХАН 3 — 44,4 % и ХАН 4 — 38,9 % против 33,3 и 13,3 % соответственно. Ложные аневризмы развиваются позже — через  $7,1 \pm 4,5$  года против  $4,6 \pm 4,7$  года в случае тромбоза, однако чаще требуют неоднократных реконструкций — 40 и 22 % соответственно.

Патогенез потенциального инфицирования сосудистого протеза изучался на модели субклинической бактериемии [13]. Исследование было проведено на 30 экспериментальных животных — беспородных собаках весом  $15,3 \pm 3,7$  кг. Инфицирование моделировалось путем внутривенного введения культуры *Staphylococcus aureus* за 10 минут до создания сосудистых анастомозов. Для контроля забиралась кровь на бактериологическое исследование и ПЦР до и после введения культуры.

На основании результатов экспериментальных исследований нами было установлено, что наличие субкультуральной бактериемии не вызывает клинической и лабораторной картины системного воспалительного ответа, но вызывает осложнения со стороны искусственного протеза, сходные с таковыми при сепсисе. Развитие инфекционных осложнений не зависит от дозы патогенного агента. По данным проведенных нами исследований, от 40 до 60 % жи-

вотных оказались инфицированы сапрофитной флорой вместо эталонного штамма *St. aureus*, использованного для первичного инфицирования. Можно предположить, что инфицирование малыми дозами патогенной микрофлоры запускает процесс десенсибилизации иммунной системы хозяина, что создает условия для инфицирования сапрофитной флорой, которая, в свою очередь, приводит к развитию септических осложнений.

Вышеизложенное позволило нам считать, что пациенты с наличием трофических нарушений разной степени выраженности подвергаются выраженному риску поздних осложнений, в том числе высокой ампутации конечности, что требует избирательного подхода к применению искусственных протезов и делает обоснованным применение нативных кондуитов как более резистентных к инфекции.

Результаты клинической апробации предлагаемого метода [14]. За период 2010–2012 гг. в отделении хирургии сосудов Гомельского областного клинического кардиологического диспансера мы выполнили 10 реконструкций аорто-подвздошного сегмента с использованием бедренной аутоины. Все пациенты были мужчинами в возрасте  $58,8 \pm 4,5$  года. Были выделены несколько групп пациентов. В первую группу вошли пациенты, обратившиеся по поводу поздних осложнений ранее выполненных аорто-бедренных реконструкций эксплантатом. Вторую группу составили пациенты с критической ишемией нижних конечностей с гнойно-некротическими изменениями, которым было отказано в выполнении аорто-бедренных реконструкций с применением искусственного протеза и рекомендована ампутация на уровне бедра. В этой группе выполнялась первичная реконструкция бедренной веной. Один пациент был оперирован по поводу нагноения искусственного протеза, что соответствует классическим показаниям для операции Clagett.

Пациент, оперированный по поводу кишечного парапротезного свища, погиб на 8 сутки из-за внезапного аррозивного кровотечения из проксимального анастомоза. Летальному исходу, вероятно, способствовало истощение пациента вследствие перенесенной за 6 месяцев до обращения экстирпации желудка. Таким образом, летальность в этой группе составила 25 %.

В группе пациентов с поздними осложнениями предшествующих аорто-подвздошных реконструкций мы не наблюдали значительных осложнений со стороны нижней конечности после забора бедренной вены. В 2 случаях (40 %) к 3–5 суткам развился невыраженный отек голени (до +5 см в окружности), не требовавший лечения и разрешившийся в течение 2 месяцев после операции. В остальных случаях отека не было. У всех пациентов раны зажили

первичным натяжением. По всей видимости, это наблюдение можно объяснить отсутствием выраженного нарушения кровообращения в конечностях при поступлении.

В группе первично оперированных по поводу критической ишемии нижних конечностей с гнойно-некротическими поражениями пациентов средний возраст был  $62 \pm 0,8$  года.

Были выполнены следующие оперативные вмешательства: одностороннее аорто-бедренное шунтирование бедренной веной — в 1 случае, одностороннее подвздошно-бедренное шунтирование бедренной веной — 2 пациентам, и в 2 случаях мы выполнили аорто-бедренное бифуркационное шунтирование комбинированным протезом, состоящим из политетрафторэтиленового (ПТФЭ) кондуита и бедренной вены. Средняя длительность оперативного вмешательства в этой группе составила  $4,3 \pm 1,3$  часа.

Во всех случаях ко 2 суткам развивался стойкий выраженный лимфо-венозный отек бедра и голени (до +8 см в окружности) на стороне, где забирали бедренную вену. К 4–5 суткам во всех случаях присоединялась упорная лимфорея. У всех пациентов участок разреза на уровне паха на этой ноге заживал вторичным натяжением.

Все остальные операционные раны зажили первично. Во всех случаях для реабилитации потребовалось значительное время (около 30 суток) с лечением в отделении хирургии сосудов с последующим переводом в отделение гнойной хирургии. Внимания хирургов преимущественно требовали трофические язвы и лимфорея из разреза на ноге со стороны забора вены. Все пациенты отмечали исчезновение болей в покое, увеличение дистанции ходьбы сразу после операции, и у всех отмечалась существенная активизация процесса заживления трофических язв. В 1 случае через 3 месяца после операции у пациента развился сепсис с последующим тромбозом артерий голени и гангренной конечности, потребовавшей ампутации, несмотря на функционирование аутовенозного шунта. Таким образом, минимальная выживаемость шунта составила 3 месяца.

Течение послеоперационного периода со стороны конечности, где забиралась вена, было более тяжелым, чем в первой группе, несмотря на потребовавшуюся меньшую длину венозного трансплантата и, соответственно, меньшую длину разреза на бедре. Причем осложнения были вызваны в большей степени нарушением лимфооттока, чем венозной недостаточностью. По всей вероятности, причиной этих нарушений является наличие некротического очага как источника инфекции и выраженная ишемия нижней конечности (ХАН 4) до операции.

Однако, несмотря на все вышеизложенное, во всех случаях нам удалось убрать проявления

критической ишемии и избавить пациентов от болей в покое, выиграв время для заживления трофических поражений. Несмотря на осложненное течение послеоперационного периода, во всех случаях мы не наблюдали нарушения функционирования венозных кондуитов.

В настоящее время нами осмотрены 5 из оперированных пациентов в срок от 6 до 12 месяцев с момента операции. Мы не наблюдали объективных проявлений нарушения венозного оттока.

Поскольку отсутствует необходимость наложения анастомозов вне ранее инфицированных, то, как правило, требуется меньшая длина вены и, следовательно, меньший доступ. Также при небольшой длине вены перепад диаметров приносящего и отводящего концов не столь значителен и позволяет выполнить реверсию вены вместо размещения ее *in situ* после предшествующего иссечения клапанов, что также сокращает время операции.

Расчет экономической эффективности предлагаемого метода в ценах 2010 г.

**Справочные данные.** Частота критической ишемии нижних конечностей составляет 1000 случаев/миллион населения в год.

Доля ампутаций при критической ишемии нижних конечностей — 30 % или 333 случая/миллион населения в год.

Доля поражений аорто-подвздошного сегмента как причины ампутаций — 10 %, то есть 33,3 случая/миллион населения в год.

Население РБ — 10 млн человек

Стоимость реконструкции аорто-подвздошного сегмента (аорто-бедренное бифуркационное шунтирование) — 1140,0 тыс. бел. руб.

Стоимость искусственного сосудистого протеза — от 1200 тыс. бел. руб.

Стоимость ампутации на уровне средней трети бедра — 105,5 тыс. бел. руб.

Ежемесячное пособие по инвалидности 2 группы — 700 тыс. бел. руб.

Средняя продолжительность жизни после высокой ампутации нижней конечности — 5 лет.

**Расчет экономической эффективности** произведен на основе определения предполагаемого среднегодового предотвращенного экономического ущерба от сокращения случаев высоких ампутаций и связанных с ними случаев инвалидности 2 группы нетрудоспособности по основному заболеванию [15].

**Медико-социальные эффекты.** Предполагаемое число предотвращенных ампутаций =  $n$  ампутаций  $\times$   $n$  млн. населения =  $33,3 \times 10 = 333$ .

Минимизация затрат при применении предлагаемого метода по сравнению с традиционным = стоимость искусственного протеза = 1200000 руб.

Стоимость разработанного метода = стоимость традиционной реконструкции – стоимость протеза = 1140300.



Экономический ущерб (ЭУ) от одной ампутации в год = пенсия по инвалидности 2 группы за счет средств Фонда социальной защиты населения = 700 000 бел. руб./мес. × 12 мес. = 8 400 000 руб.

Поскольку одна операция позволяет избежать инвалидности 2 группы в течение 5 лет, то общий удельный предотвращенный ЭУо = (стоимость ампутации + ЭУ от одной ампутации в год × 5) – стоимость аутовенозной реконструкции/5 = (105500 + 8400000 × 5) — 1140300/5 = 8193040 руб.

Годовой предотвращенный ЭУ (экономический эффект) в РБ = ЭУо × n ампутаций в год = 8193040 × 333 = 2 728 282 320 руб.

Также оценивали социальную составляющую, поскольку высокая ампутация резко ухудшает качество жизни. В качестве критерия использовали quality-adjusted life-years (QALY). Качество жизни после ампутации опрошенные оценивали как 0,2, в случае сохранения конечности — 1,0. Таким образом, социальный эффект QALY = продолжительность жизни × качество = 5 × 1,0 – 5 × 0,2 = 4 QALY.

#### Заключение

Предложенный нами метод реконструктивного оперативного лечения с применением фрагментов глубоких вен нижних конечностей при окклюзирующих заболеваниях аорто-подвздошного сегмента у пациентов с высоким риском гнойно-некротических осложнений является поэтапно разработанным. Применение аутовен для первичной реконструкции у пациентов с гнойно-трофическими поражениями позволяет избежать нагноения протеза весьма вероятного у данной группы пациентов. Метод является технически более простым по сравнению с известными, поскольку позволяет избежать технических сложностей, сопутствующих повторным операциям. Метод является экономически эффективным, поскольку позволяет избежать использования искусственного протеза и возможных осложнений, связанных с его применением, и обладает высокой социальной значимостью

как позволяющий избежать высоких ампутаций и связанной с ними инвалидности.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. WHO's annual World Health Statistics report 2012 // World health organization [электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS2012\\_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf). — Дата доступа: 01.11.2012.
2. Хирургическая тактика при несостоятельности проксимального анастомоза после аорто-бедренных реконструкций / И. Н. Гришин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1997. — № 3. — С. 24.
3. Затевахин, И. И. Проблема хирургической инфекции у больных с облитерирующими заболеваниями аорты и артерий конечностей / И. И. Затевахин, В. Е. Комраков // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1996. — № 1. — С. 9–15.
4. Хирургическая тактика при несостоятельности проксимального анастомоза после аорто-бедренных реконструкций / И. Н. Гришин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1997. — № 3 — С. 24.
5. Characteristics and prognosis in patients with prosthetic vascular graft infection: a prospective observational cohort study / L. Legout [et al] // Clin.Microbiol. Infect. — 2012. — Vol. 18, № 4. — P. 352–358.
6. Comparison of endovascular and conventional vascular prostheses in an experimental infection model / R. E. Parsons [et al.] // J. Vasc. Surg. — 1996. — Vol. 24, № 6. — P. 920–926.
7. Staging the neoaortoiliac system: feasibility and short-term outcomes / A. T. Ali [et al.] // J. Vasc. Surg. — 2008. — Vol. 48, № 5. — P. 1125–1130.
8. Deep vein harvest: predicting the need of fasciotomy / J. G. Modrall [et al.] // J. Vasc. Surg. — 2004. — Vol. 39. — P. 387.
9. Clagett, G. P. Autogenous aortoiliac/femoral reconstruction from superficial femoral-popliteal veins: feasibility and disability / G. P. Clagett, R. J. Valentine, R. T. Hagino // J.Vasc Surg. — 1997. — Vol. 25. — P. 255.
10. Autogenous superficial femoral vein for replacement of an infected aorto-ilio-femoral prosthetic graft / R. Staffa [et al.] // Rozhl. Chir. — 2010. — Vol. 89, № 1. — P. 39–44.
11. Аутовенозные реконструкции при инфекции аортобедренных синтетических протезов / А. В. Троицкий [и др.] // Кардиол. и серд.-сосуд. хирургия. — 2008. — № 8. — С. 46–51.
12. Лызи́ков, А. А. Поздние осложнения аорто-подвздошных реконструкций / А. А. Лызи́ков // Новости хирургии. — 2010. — № 5. — С. 141–151.
13. Моделирование условий высокого риска инфекционных осложнений в эксперименте / А. А. Лызи́ков [и др.] // Новости хирургии. — 2011. — № 3. — С. 16–20.
14. Лызи́ков, А. А. Хирургическое лечение окклюзий аорто-подвздошного сегмента у пациентов с гнойно-некротическими изменениями / А. А. Лызи́ков, А. А. Печенкин, Д. Н. Кучев // Здоровоохранение. — 2012. — № 9. — С. 9–12.
15. Мовчан, К. А. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении: Инструкция на метод МЗ РБ №159-1203 / К. А. Мовчан, В. С. Глушанко, А. В. Плиш. — Минск, Министерство здравоохранения РБ, Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 2003. — 27 с.

Поступила 05.12.2012

УДК [616.3-002+616.366-002]:616-036.12

## ПЕРИНЕВРАЛЬНАЯ ЛИМФОИДНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ, АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ХРОНИЧЕСКОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Ю. В. Крылов, С. В. Малашенко, А. Ю. Крылов,  
О. В. Лесничая, Е. А. Яцукович, А. Т. Щастный

Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро  
Витебский государственный медицинский университет  
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

**Цель:** изучение количественного и качественного состава периневральной лимфоидной инфильтрации при хроническом панкреатите (ХП) и раке поджелудочной железы (РПЖ).

**Материал и методы.** Исследованы гистологические микропрепараты операционного материала после резекции головки поджелудочной железы у 28 больных ХП, 12 больных РПЖ и желчный пузырь 1 больного хроническим холециститом. Иммуногистохимические исследования проведены в 14 наблюдениях (10 – ХП, в 3 случаях аденокарциномы поджелудочной железы на фоне ХП и в 1 случае хронического холецистита) с использованием антител к CD-45, CD-20, CD-5, CD-3, CD-79.

**Результаты.** Гиперплазия и гипертрофия нервных стволов в ткани поджелудочной железы и в парапанкреатической клетчатке была выявлена в 26 из 28 случаев ХП, в 9 из 12 случаев РПЖ и в случае хронического холецистита. В более чем половине наблюдений она сопровождалась периневральной лимфоидной инфильтрацией. Установлена значительная вариабельность качественного и количественного состава клеток периневральных инфильтратов при ХП.

**Заключение.** Следствием первичного ферментативного повреждения миелиновых оболочек нервов ткани поджелудочной железы при обострении ХП является репаративная гиперплазия и гипертрофия нервной ткани, сопровождающаяся развитием аутоиммунной реакции, что, возможно, и обуславливает наличие болевого синдрома у больных в период между обострениями ХП. Количественное соотношение Т-клеточной и В-клеточной периневральной инфильтрации при ХП, по-видимому, обусловлено различиями в давности патологического процесса.

**Ключевые слова:** нервные стволы, периневральная лимфоидная инфильтрация, иммуногистохимический анализ, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, хронический холецистит.

## PERINEURAL LYMPHOID INFILTRATION IN CHRONIC PANCREATITIS, PANCREATIC ADENOCARCINOMA AND CHRONIC CHOLECYSTITIS

Yu. V. Krylov, S. V. Malashenko, A. Yu. Krylov, O. V. Lesnichaya,  
E. A. Yatsukovich, A. T. Shchastnyy

Vitebsk Regional Pathologicoanatomic Bureau  
Vitebsk State Medical University  
Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education

**Objective:** to study the quantitative and qualitative composition of perineural lymphoid infiltration in chronic pancreatitis and pancreatic cancer.

**Methods.** The histological specimens of 28 patients with chronic pancreatitis, 12 patients with pancreatic cancer and 1 patient with chronic cholecystitis who had undergone the surgery of the head of pancreas were studied. Immunohistochemical expression of CD-45, CD-20, CD-5, CD-3 and CD-79 was studied in 14 cases (10 cases of chronic pancreatitis, 3 cases of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis background disease and 1 case of chronic cholecystitis).

**Results.** Hyperplasia and hypertrophy of nerve trunks in the pancreas and parapancreatic adipose tissue were detected in 26 of 28 cases of chronic pancreatitis, in 9 of 12 cases of pancreatic cancer and in 1 case of chronic cholecystitis. The perineural lymphoid infiltration was revealed in more than a half of the revealed cases. The considerable variability of qualitative and quantitative cell composition of perineural infiltrate was determined in chronic pancreatitis.

**Conclusion.** The reparative hyperplasia and hypertrophy of nervous tissue is the consequence of primary enzymatic damage of myelin sheaths of nerves in pancreas during acute conditions of chronic pancreatitis. These changes of nerve trunks are accompanied by the development of an autoimmune response which is probably the cause of pancreatic pain in the period between exacerbations of chronic pancreatitis. The ratio of T-cells and B-cells in perineural infiltrate is probably caused by different duration of pathological process.

**Key words:** nerve trunks, perineural lymphoid infiltration, immunohistochemical study, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, chronic cholecystitis.

### Введение

Хронический панкреатит (ХП) по масштабам распространенности и роста заболеваемости, потерям трудоспособности, инвалидизация является важной социально-экономической проблемой. Внимание исследователей к проблеме ХП объясняется также тем, что он является predisposing состоянием для развития рака поджелудочной железы (РПЖ).

В последние годы внимание исследователей привлекают изменения нервного аппарата при ХП и РПЖ, хотя мнения о том, что болевой синдром при ХП обусловлен нейрональными и перинейрональными изменениями высказыва-

лись давно [1]. В ряде исследований последних лет отмечено, что при этих заболеваниях наблюдается увеличение количества нервных стволов в участках фиброза поджелудочной железы и в парапанкреатической клетчатке [2–4].

М. И. Кугаев и соавт. указывают на то, что увеличение соотношения площади нервной ткани к ткани поджелудочной железы происходит за счет увеличения количества нервных элементов, при этом выраженность болевого синдрома и качество жизни не зависят от морфологических изменений нервной ткани [2].

О. В. Паклина и соавт. при всех степенях фиброза обнаруживали деструкцию не только

интрапанкреатических, но и парапанкреатических нервных стволов, что усугубляло выраженность болевого синдрома [3].

Исследования, посвященные иммуногистохимическому исследованию состава периневральных инфильтратов, единичны [4]. Таким образом, для изучения патогенеза поражения нервного аппарата поджелудочной железы при ХП и РПЖ целесообразно продолжить иммуногистохимическое изучение количественного и качественного состава периневральной лимфоидной инфильтрации.

#### **Цель исследования**

Изучение количественного и качественного состава периневральной лимфоидной инфильтрации при ХП и РПЖ.

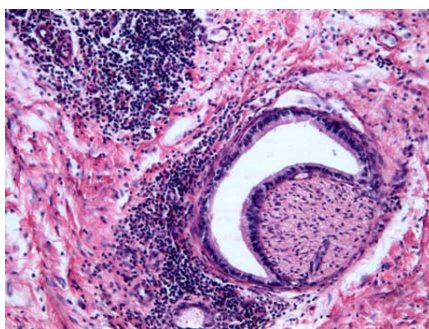
#### **Материалы и методы исследования**

Проведен пересмотр гистологических микропрепаратов операционного материала после резекции головки поджелудочной железы у 28 больных ХП и 12 больных РПЖ. Для гистологического исследования из ткани головки поджелудочной железы вырезали кусочки размером 1×1 см в количестве 3–4 из участков, где структура железы была стерта за счет замещения паренхимы фиброзной тканью. Материал обрабатывался по стандартным гистологическим методикам и окрашивался гематоксилином, эозином и по Ван-Гизону. Иммуногистохимические исследования проведены в 13 наблюдениях (10 — ХП, в том числе 1 — с диспластическими изменениями протокового эпителия и в 3 случаях — аденокарциномы поджелудочной железы на фоне ХП) непрямым пероксидазным методом с использованием антител фирмы DAKO к CD-45, CD-20, CD-5, CD-3, CD-79 и системы визуализации EnVision™+.

Для иммуногистохимического исследования выбирали 2 гистологических препарата, в которых наблюдались фиброзные изменения, подсчитывали общее количество нервных стволов, определяли, сколько из них окружено лимфоидной инфильтрацией. Для количественной оценки экспрессии изучаемых маркеров высчитывали процент положительно окрашенных клеток в составе периневральной инфильтрации во всех нервных стволах и выводили среднее значение. Исследовано также 1 наблюдение хронического холецистита из текущего биопсийного материала, в котором была обнаружена гипертрофия и гиперплазия нервных стволов.

#### **Результаты и обсуждение**

При гистологическом изучении материала установлено, что при ХП и РПЖ, который развивался на фоне ХП, постоянно встречалась лимфоидная инфильтрация в ткани поджелудочной железы с преимущественной локализацией в зоне фиброзных изменений. Встречались участки как диффузной, так и очаговой, местами периваскулярной инфильтрации, изредка с образованием лимфоидных фолликулов. Гиперплазия и гипертрофия нервных стволов в ткани поджелудочной железы и в парапанкреатической клетчатке была выявлена в 26 из 28 случаев ХП и в 9 из 12 случаев РПЖ. В 21 случае ХП гиперплазия нервных стволов сопровождалась периневральной лимфоидной инфильтрацией более чем половины нервных стволов. При РПЖ периневральная лимфоидная инфильтрация наблюдалась во всех 9 случаях с гиперплазией нервных стволов. В 3 случаях при РПЖ наблюдалась периневральная инвазия, которая также сопровождалась периневральной лимфоидной инфильтрацией (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Периневральная инвазия при РПЖ. x200**

При иммуногистохимическом исследовании 10 случаев ХП и 3 случаев аденокарциномы поджелудочной железы на фоне ХП экспрессия CD-45 (общего лейкоцитарного антигена) наблюдалась в 100 % клеток периневральных лимфоидных инфильтратов. Результаты экспрессии CD-20, CD-3, CD-5 в периневральных инфильтратах представлены в таблице 1.

Экспрессия CD-20 (маркер В-лимфоцитов) в периневральных инфильтратах при хронических панкреатитах широко варьировала — от 0 до 99 % клеток. Выраженная экспрессия (90–99 %) (рисунок 2) была обнаружена в 4 наблюдениях, умеренная (50 %) — в 1 и слабая (0–20 %) — в 5. Экспрессия при ХП CD-3 и CD-5 также характеризовалась широкой вариабельностью.

Таблица 1 — Количественный и качественный состав периневральной лимфоидной инфильтрации при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы

Морфологически диагноз	Нервные стволы		Средний % позитивно окрашенных клеток периневральных инфильтратов		
	количество нервных стволов	из них с лимфоидной инфильтрацией	CD-20	CD-3	CD-5
Хронический панкреатит	4	2	99	0	1
Хронический индуративный панкреатит с очаговой атипической протоковой пролиферацией	6	5	50	0	50
Хронический панкреатит	6	5	10	90	70
Хронический панкреатит	4	3	20	60	60
Хронический панкреатит с очагами кальциноза	6	5	20	80	95
Хронический панкреатит	11	8	0	50	60
Хронический панкреатит	4	4	90	до 5	до 10
Хронический панкреатит	5	3	90	10	5
Хронический панкреатит	2	2	90	0	0
Хронический панкреатит	5	3	20	10	50
Аденокарцинома, Грейд 1	6	5	95	5	0
Аденокарцинома, Грейд 2	3	3	5	15	2
Аденокарцинома, Грейд 3	12	4	98	5	2

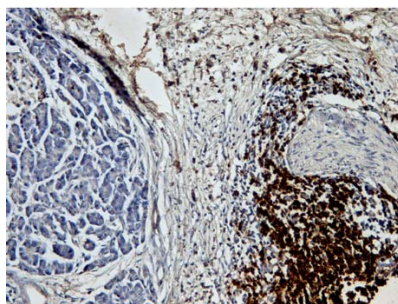


Рисунок 2 — Периневральная экспрессия CD-20 в ткани поджелудочной железы при ХП. х200

Выраженная степень экспрессии CD-3 (90, 80, 60 %) в клетках периневральных инфильтратов отмечена в 3 случаях, умеренная (50 %) — в 1 и слабая (0–10 %) — в 6 наблюдениях. Экспрессия CD-5 в основном соответствовала экспрессии CD-3, за исключением 1 случая (50 и 0 %). Обращает на себя внимания преобладание значений Т-клеточной инфильтрации при хроническом панкреатите с кальцинозом (CD-20 — 20 %, CD-3 — 80 %, CD-5 — 95 %). Это обстоятельство позволяет предположить, что Т-клеточная инфильтрация характерна для длительно протекающих хронических воспалительных процессов в поджелудочной железе.

При изучении количественного и качественного состава периневральных лимфоидных инфильтратов в аденокарциномах, возникших на фоне ХП, установлено, что в 2 наблюдениях из 3 (грейд 1 и 3) преобладают высокие значения CD-20 при низких значениях CD-3 и CD-5. В 1 наблюдении (аденокарцинома, грейд 2) отмечены низкие значения CD-20 (5 %), CD-3 (15 %) и CD-5 (2 %).

В текущем биопсийном материале в 1 случае хронического холецистита мы обнаружили гиперплазию и гипертрофию нервных стволов. Приводим это наблюдение:

Мужчина 1951 г. р., оперирован по поводу хронического холецистита. В анамнезе два месяца назад кратковременный (2 дня) приступ болей в правом подреберье. На УЗИ желчный пузырь 101 × 29 мм, стенка его толщиной 2 мм. В желчном пузыре множество конкрементов от 3 до 8 мм. Протоки не расширены. Холедох и поджелудочная железа без видимых изменений.

При ФГДС обнаружены недостаточность кардии 2 ст., смешанный поверхностный очаговый антральный гастрит. Лабораторные анализы без особенностей. Выполнена лапароскопическая холецистэктомия, дренирование брюшной полости.

Описание макропрепарата: желчный пузырь длиной 7 см с гладкой серозной оболочкой, стенка неравномерно утолщена до 0,5 см, слизистая оболочка сглажена, серовато-оливкового цвета, в просвете множество мелких темных кон-

крементов и темная желчь. Микроскопическое описание: слизистая оболочка с участками атрофии с умеренно выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки на всем протяжении. Мышечная оболочка со склеротическими изменениями, с наличием очаговых периваскулярных лимфоплазмочитарных инфильтратов, которые также определились вокруг интрамуральных скоплений желчи (рисунок 3). Серозная оболочка со

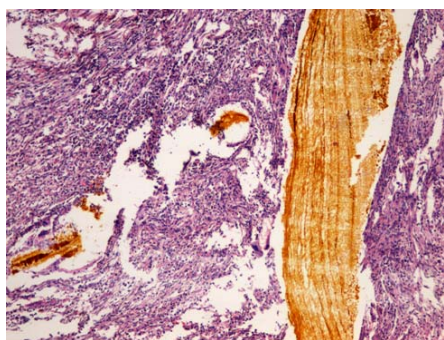


Рисунок 3 — Скопления желчи в очагах воспаления при хроническом холецистите. х200.

Наше исследование подтвердило факт гипертрофии и гиперплазии нервных стволов при ХП и в случае РПЖ, развившегося на фоне ХП, описанный ранее рядом авторов [1–3]. В обзоре М. Vardanyan, Н. L. Rilo (2010) обсуждаются самые последние теории, касающиеся патогенеза хронической панкреатической боли, с акцентом на периферический и центральный механизмы, связанные с возникновением и поддержанием боли. Несмотря на то, что увеличенное внутрипротоковое и паренхиматозное давление вносит важный вклад в развитие панкреато-индуцированной боли, убедительные доказательства указывают также на нейропатический компонент [5]. «Невральный ремоделирование» было предложено как механизм выраженной боли при хроническом панкреатите. Сеуһан и соавт. (2009) сообщили о выраженных повреждениях панкреатической иннервации со значительным уменьшением симпатической иннервации у пациентов с хроническим панкреатитом, однако статистически значимых различий в холинэргической иннервации не было обнаружено (по сравнению с нормальной поджелудочной железой). Они также отметили значительное увеличение экспрессии нестина, означающее нейрональную регенерацию после повреждения нервов, которое происходит во время хронического панкреатита [6].

В исследовании Никитина П.Н. и соавт. показано преобладание при ХП CD8+ лимфоцитов (маркеры Т-киллеров/супрессоров), локализующихся периневрально по отношению к CD4+

слабовыраженным полнокровием сосудов. В участках фиброза обнаружено 7 нервных стволов, 3 из которых окружены лимфоидным инфильтратом.

При иммуногистохимическом исследовании количественного и качественного состава периневральных инфильтратов CD-45 — 100 %, CD-20 — 90 %, CD-79 — 90 %, CD-3 — 0 %, CD-5 — 0 %, что указывает на явное преобладание В-лимфоцитов (рисунок 4).

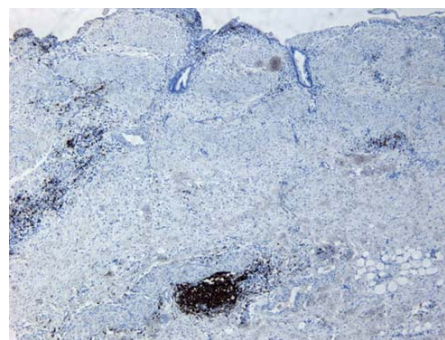


Рисунок 4 — Периневральная экспрессия CD-20 в стенке желчного пузыря. х50

лимфоцитам (Т-хелперы) в соотношении 1,7:1, что, по их мнению, свидетельствует о доминировании процессов альтерации ткани поджелудочной железы над репарацией [4]. В нашем исследовании установлена значительная вариабельность качественного и количественного состава клеток периневральных инфильтратов при ХП.

#### Заключение

Следствием первичного ферментативного повреждения миелиновых оболочек нервов ткани поджелудочной железы при обострении ХП является репаративная гиперплазия и гипертрофия нервной ткани, сопровождающаяся развитием аутоиммунной реакции, что, возможно, и обуславливает наличие болевого синдрома у больных в период между обострениями ХП. Количественное соотношение Т-клеточной и В-клеточной периневральной инфильтрации при ХП, по-видимому, обусловлено различиями в давности патологического процесса. На это указывает преобладание Т-лимфоцитов в случаях с большой давностью процесса (хронический панкреатит с кальцинозом) и преобладание в периневральных инфильтратах В-лимфоцитов в желчном пузыре больного с анамнезом болезни два месяца. Все сказанное выше свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований количественного и качественного состава периневральной инфильтрации при хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы и хроническом холецистите с тщательными клинико-морфологическими сопоставлениями.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Neuropathology of chronic pancreatitis in humans / R. G. Keith [et al.] // *Can. J. Surg.* — 1985. — Vol. 28. — P. 207–211.
2. Взаимосвязь поражения нервной ткани и фиброзных изменений в головке поджелудочной железы с болевым синдромом и качеством жизни пациентов при хроническом панкреатите / М. И. Кугаев [и др.] // *Новости хирургии.* — 2011. — Т. 19, № 5. — С. 39.
3. Поражение нервных стволов при хроническом панкреатите / О. В. Паклина [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2011. — № 3. — С. 95.
4. *Никитин, П. Н.* Изменения нервных стволов при хроническом панкреатите / П. Н. Никитин, Г. Р. Сетдикова, О. В. Паклина // VIII Всеросс. Конф. по патологии клетки. Сб. науч. тр. — М., 2010. — С. 169–170.
5. *Vardanyan, M.* Pathogenesis of Chronic Pancreatitis-induced Pain / M. Vardanyan, H. L. Rilo // *Discovery Medicine* [Электронный ресурс]. — 2010. — Vol. 9, № 47. — P. 304–310. Режим доступа: <http://www.discoverymedicine.com/Marina-Vardanyan/2010/04/10/pathogenesis-of-chronic-pancreatitis-induced-pain-2/>. — Дата доступа: 30.10.2012.
6. Pancreatic neuropathy results in «neural remodeling» and altered pancreatic innervations in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / G. O. Ceyhan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, № 10. — P. 2555–2565.

Поступила 28.06.2012

УДК 616.61-002.3-085.281:579  
АЛГОРИТМ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПИЕЛОНЕФРИТОВ  
И ЕГО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Л. В. Лагун, Д. В. Тапальский

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель исследования:** Изучение уровней устойчивости возбудителей пиелонефритов к антибактериальным препаратам различных групп, выявление продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра среди возбудителей и разработка алгоритма микробиологической диагностики и рациональной антибактериальной терапии пиелонефритов.

**Материалы и методы.** В исследование включено 115 клинических изолятов энтеробактерий (70 — *Escherichia coli*, 35 — *Proteus spp.*, 10 — *Klebsiella pneumoniae*), выделенных из мочи пациентов с острыми и хроническими пиелонефритами. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили диско-диффузионным методом. С использованием метода «двойных дисков» выполнен фенотипический скрининг продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) для исследуемых штаммов микроорганизмов. Геноиндикация БЛРС различных классов у возбудителей пиелонефритов проведена с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Результаты.** Оценена устойчивость микроорганизмов — возбудителей пиелонефритов к антибактериальным препаратам различных групп. Изучены механизмы антибиотикорезистентности энтеробактерий. Выявлена высокая распространенность продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра, относящихся к группе CTX-M.

**Заключение.** Полученные в ходе исследования данные об уровнях и механизмах устойчивости энтеробактерий к антибактериальным препаратам различных групп явились основой для разработки алгоритма микробиологической диагностики и рациональной антибактериальной терапии пиелонефритов.

**Ключевые слова:** резистентность к антибиотикам, энтеробактерии, β-лактамазы расширенного спектра, пиелонефриты, антибактериальная терапия пиелонефритов.

ALGORITHM OF RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY  
OF PYELONEPHRITIS AND ITS MICROBIOLOGICAL BASIS

L. V. Lagun, D. V. Tapalskiy

Gomel State Medical University

**Aim of research.** To study resistance levels to different antibiotics of pyelonephritis etiologic agents, revealing of extended-spectrum beta-lactamases producers among agents and development of an algorithm of microbiological diagnostics and rational antibacterial therapy of pyelonephritis.

**Materials and methods.** A total of 115 clinical strains of enterobacteria (70 — *Escherichia coli*, 35 — *Proteus spp.*, 10 — *Klebsiella pneumoniae*) isolated from urine of patients with acute and chronic pyelonephritis were included in the research. The sensitivity of microorganisms to antibacterial agents was determined by disc diffusion method. The extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) production was carried out by using the double disk diffusion method. The genodetection of ESBL of various groups in etiologic agents of pyelonephritises was determined by means of polymerase chain reaction (PCR).

**Results.** The resistance of microorganisms, etiologic agents of pyelonephritises to antibiotics of various groups was evaluated. The study revealed high prevalence of extended-spectrum β-lactamases producers concerning to CTX-M group.

**Conclusion.** The data obtained during the study about levels and resistance mechanisms of enterobacteria to antibacterial agents of different groups were the base for development of the algorithm of microbiological diagnostics and rational antibacterial therapy of pyelonephritis.

**Key words:** resistance to antibiotics, enterobacteria, extended-spectrum beta-lactamases, pyelonephritis, antibacterial therapy of pyelonephritises.

### Введение

Больные с пиелонефритом, независимо от профиля лечебного учреждения, составляют значительную долю пациентов среди всех лечившихся в стационарах. Среди больных терапевтических отделений пациенты, страдающие пиелонефритом, составляют 6 %, а среди урологических больных — от 30 до 58 % [1]. По данным А. В. Люлько и соавт., первичный пиелонефрит наблюдается у 16–20 % больных, вторичный — у 80–84 % [2]. По патологоанатомическим данным, пиелонефрит обнаруживается в 6–20 % случаев, а как основная причина смерти — в 2,5–5,6 % всех вскрытий [1, 3, 4, 5]. Заболевание широко распространено среди взрослого и детского населения; чаще всего подвержены заболеванию девочки раннего возраста, молодые женщины, особенно во время беременности, и пожилые люди обоих полов.

Возрастание заболеваемости пиелонефритом связано не только с усовершенствованием различных методов диагностики этого заболевания, но и с возросшей вирулентностью микроорганизмов, повышением их устойчивости к антибактериальным препаратам [1, 3, 7].

Согласно данным ESGNI (European Study Group on Nosocomial Infection), среди возбудителей инфекционных процессов мочевыводящих путей доминируют энтеробактерии, среди которых наибольший удельный вес составляет *Escherichia coli* (35,6 %) [8].

По различным данным, *E. coli* является этиологическим фактором пиелонефритов в 70–90 % случаев, *Pseudomonas aeruginosa* — в 4,5–18 % случаев. Реже выделяются другие представители семейства Enterobacteriaceae, такие как *Proteus spp.*, *K. pneumoniae* [9–14].

*E. coli* инициирует до 80 % острых воспалительных процессов в мочевых путях и почках у больных без обструкции мочевых путей и без наличия камней в почках. В то же время *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* чаще являются причиной рецидивов заболевания при хронических уроинфекциях, чаще встречаются у больных с обструктивными процессами в мочевых путях и мочекаменной болезнью [3, 5].

В настоящее время важно не только поставить клинический диагноз пиелонефрита, но и провести этиологическую диагностику и назначить рациональную антибактериальную терапию. От того, насколько правильно выбрана стартовая антимикробная терапия пиелонефритов, зависят, в конечном итоге, эффективность лечения и прогноз болезни.

Распространенность антибактериальной устойчивости микроорганизмов, выделенных у пациентов с острыми и хроническими пиелонефритами, увеличивается и может изменяться согласно региональному местоположению. В настоящее время проблеме микробиологического

мониторинга антибиотикорезистентности клинически значимых микроорганизмов уделяется пристальное внимание в разных странах мира.

Согласно данным многоцентрового исследования по антибиотикочувствительности возбудителей инфекций мочевыводящих путей (ИМП), в Великобритании чувствительность штаммов *E. coli*, *Proteus mirabilis* и *K. pneumoniae* к имипенему и амикацину составила 100 %. Отмечен высокий уровень чувствительных штаммов *E. coli* к таким антибиотикам, как цефтазидим (99,3 %), цiproфлоксацин (88,6–97,7 %), гентамицин (98,8 %), амоксициллин/клавуланат (78,8 %). Чувствительность *Proteus mirabilis* к амоксициллину составила 72,6 %, к амоксициллину/клавуланату — 96,8 %, цiproфлоксацину — 87,1 %, цефуроксиму — 95,2 %, цефтазидиму — 98,8 %. Чувствительность *K. pneumoniae* к амоксициллину/клавуланату составила 84,5 %, цiproфлоксацину — 94,4 %, цефуроксиму — 81,7 %, цефтазидиму — 91,6 %, гентамицину — 91,6 % [12].

В нескольких российских исследованиях, инициированных Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и поддержанных Российским обществом урологов и НИИ урологии, показано, что уровень резистентности уропатогенных кишечных палочек к аминопенициллинам (ампициллину, амоксициллину) в большинстве регионов страны, включая Москву, превышает пороговый уровень 20 %, в связи с чем эти препараты не могут быть рекомендованы для эмпирической терапии ИМП в России.

По данным многоцентровых эпидемиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II по изучению этиологии возбудителей ИМП и их резистентности к антибиотикам, резистентность *E. coli* к ампициллину составила 37,1 %. Выявление высокого уровня резистентности уропатогенной *E. coli* к ампициллину у амбулаторных пациентов в России стало отражением тенденции, характерной практически для всех стран [10]. Например, в США частота устойчивых к ампициллину штаммов возросла с 29 до 35 % [14], в Корее — до 64 % [15]. Аналогичные данные получены в европейских странах и Канаде [13]. Активность фторхинолонов варьировала в зависимости от региона и изменялась однонаправленно. В среднем по России выделяется 4,5–13 % штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам [10]. Сопоставимые данные получены в США [14] и большинстве европейских стран [13]. В то же время в Испании уровень резистентности кишечной палочки к фторхинолонам составил от 14 до 22 % [13], в Корее — 18–24 % [15].

Наиболее активными в России препаратами в отношении штаммов *E. coli*, выделенных при

различных формах внебольничных неосложненных ИМП у взрослых, являются цефалоспорины III–IV поколения, ингибиторозащищенные пенициллины и фторхинолоны [9]. В то же время, при внебольничных осложненных ИМП резистентность к цефалоспорином II–IV поколения составляет 4 %; к ингибиторозащищенным пенициллинам — 3,2 %; карбапенемам — 0 %; аминогликозидам — 0,5–10 % (гентамицин — 10 %; нетимицин — 1,8 % и амикацин — 0,5 %); к нефторированным хинолонам — 20 %; фторхинолонам — 15–17 %.

В исследовании *Micromax*, выполненном в 8 стационарах Москвы, Смоленска, Екатеринбургa, отмечена низкая частота устойчивости *E. coli* и *Proteus spp.* к  $\beta$ -лактамам с незначительными различиями между отдельными центрами. В то же время, выявлена высокая резистентность *Klebsiella spp.* к цефалоспорином III поколения (31–40 %). Резистентность к цефепиму была почти в два раза меньше — 16 %. Не выявлено кишечных палочек, протеев и клебсилл, устойчивых к имипенему [16].

По результатам многоцентрового исследования SMART (the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), проведенного в 2009–2010 гг. с клиническими изолятами грамотрицательных бактерий, выделенных из мочи госпитализированных пациентов с ИМП, среди 3079 штаммов частота выделения *E. coli* составила 53,4 %. Продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) оказались 17,9 % штаммов *E. coli*. Продукция БЛРС — один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности энтеробактерий к современным  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Термин « $\beta$ -лактамазы расширенного спектра» (от англ. extended-spectrum  $\beta$ -lactamases — ESBL) объединяет большое число бактериальных ферментов, которые отличаются способностью расщеплять оксимино- $\beta$ -лактамы (цефалоспорины III–IV поколений и азтреонам) наряду с пенициллинами и ранними цефалоспорином и проявляют чувствительность к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму). Среди БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* резистентных к цефотаксиму выявлено 99,3 % штаммов, цефтриаксону — 99,0 %, цефепиму — 82,4 %, цефтазидиму — 66,8 %, ципрофлоксацину — 84,7 %, ампициллину/сульбактаму — 66,8 %. К амикацину чувствительны были 87,1 % штаммов *E. coli*, пиперациллину/тазобактаму — 84,4 %, имипенему — 99,7 % [17].

Для лечения нозокомиальных ИМП, которые, как правило, вызываются полирезистентными микроорганизмами, включая штаммы, продуцирующие БЛРС, трудно дать какие-либо конкретные рекомендации, поскольку внутрибольничные уропатогены чаще подвержены се-

лективному давлению антибиотиков, а влияние этого фактора может варьировать в различных географических регионах и отделениях разного профиля.

#### **Цель исследования**

Изучение уровней устойчивости возбудителей пиелонефритов к антибактериальным препаратам различных групп, выявление продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра среди возбудителей и разработка алгоритма микробиологической диагностики и рациональной антибактериальной терапии пиелонефритов.

#### **Материалы и методы**

В исследование включено 115 клинических изолятов энтеробактерий (70 — *Escherichia coli*, 35 — *Proteus spp.*, 10 — *Klebsiella pneumoniae*), выделенных в 2005–2008 гг. из мочи пациентов с острыми и хроническими пиелонефритами. Все пациенты находились на стационарном лечении в урологическом и детском нефрологическом отделениях Гомельской областной клинической больницы. Выделенные микроорганизмы были обнаружены в этиологически значимых количествах (более  $10^5$  колониеобразующих единиц в 1 мл исследуемого материала).

Чувствительность к четырнадцати антибактериальным препаратам (ампициллину, карбенициллину, амоксициллину/клавуланату, имипенему, цефазолину, цефуроксиму, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину, офлоксацину, гентамицину, амикацину, хлорамфениколу) определяли диско-диффузионным методом. Использовали агаризованную питательную среду Мюллер-Хинтон (HiMedia Laboratories, Индия). При выполнении исследования, учете и интерпретации результатов руководствовались «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [6], рекомендациями и критериями CLSI — Clinical and Laboratory Standards Institute. Для контроля качества определения антибиотикочувствительности использовался референсный штамм *E. coli* ATCC 25922. Параллельно с тестированием клинических изолятов проводили тестирование контрольного штамма.

При характеристике микроорганизмов использовали общепринятые показатели — чувствительные, умеренно резистентные и резистентные. Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовали термин «нечувствительные» штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы.

С использованием метода «двойных дисков» выполнен фенотипический скрининг продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) для 110 исследуемых штаммов микроорганизмов (65 штаммов *E. coli*, 35 штаммов *Proteus spp.*, 10 штаммов *K. pneumoniae* с различными профилями резистентности к антибактериальным препаратам).



Критерием включения штаммов как потенциальных продуцентов БЛРС в исследование было снижение чувствительности хотя бы к одному из цефалоспоринов III поколения до уровня, предлагаемого CLSI: для цефтазидима — диаметр зоны подавления роста при использовании диско-диффузионного метода  $\leq 22$  мм, для цефотаксима  $\leq 27$  мм. Метод «двойных дисков» представляет собой вариант классического диско-диффузионного метода определения чувствительности. Особенностью метода является то, что через 10 минут после инокуляции бактериальной взвеси на поверхность агара Мюллера-Хинтона накладывали диски с антибиотиками: в центр — диск, содержащий клавулановую кислоту (амоксциллин/клавуланат 20/10 мкг), по бокам от него на расстоянии 20 и 30 мм между центрами дисков — диски с цефтазидимом (30 мкг) и цефотаксимом (30 мкг).

Параллельно с анализом испытуемых культур исследовали контрольные штаммы: *E. coli* ATCC 25922 — отрицательный контроль (БЛРС–); *K. pneumoniae* ATCC 700603 — по-

ложительный контроль (БЛРС+). Расширение зоны подавления роста между одним или несколькими дисками с цефалоспорином и диском, содержащим клавулановую кислоту, указывало на наличие БЛРС.

Для выявления генов БЛРС различных классов (TEM, OXA, SHV, CTX-M) проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР). Определена групповая принадлежность БЛРС классов TEM, SHV и CTX-M в мультиплексной ПЦР в реальном времени с последующей оценкой температур плавления зондов, позволяющей выявлять точечные мутации, придающие расширенный спектр бета-лактамазной активности в соответствующих кодонах генов. Для тестирования отобраны 49 культур энтеробактерий с подтвержденным БЛРС-фенотипом (*E. coli* — 29 штаммов, *K. pneumoniae* — 5 штаммов, *Proteus spp.* — 15 штаммов).

#### Результаты и обсуждение

Результаты определения антибиотикорезистентности диско-диффузионным методом изолятов *E. coli* представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Таблица 1 — Резистентность штаммов *E. coli* (n = 70) к антибактериальным препаратам

Антибиотик	Чувствительные		Умеренно резистентные		Резистентные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ампициллин	12	17,1	2	2,9	56	80,0
Карбенициллин	16	22,8	3	4,3	51	72,9
Амоксиклав	53	75,7	8	11,4	9	12,9
Цефазолин	14	20,0	9	12,9	47	67,1
Цефуроксим	37	52,8	10	14,3	23	32,9
Цефотаксим	44	62,9	11	15,7	15	21,4
Цефтазидим	39	55,7	13	18,6	18	25,7
Цефепим	43	61,4	11	15,7	16	22,9
Имипенем	69	98,6	1	1,4	0	0
Ципрофлоксацин	57	81,4	1	1,4	12	17,2
Офлоксацин	53	75,7	4	5,7	13	18,6
Гентамицин	47	67,2	8	11,4	15	21,4
Амикацин	59	84,3	7	10,0	4	5,7
Хлорамфеникол	24	34,3	15	21,4	31	44,3

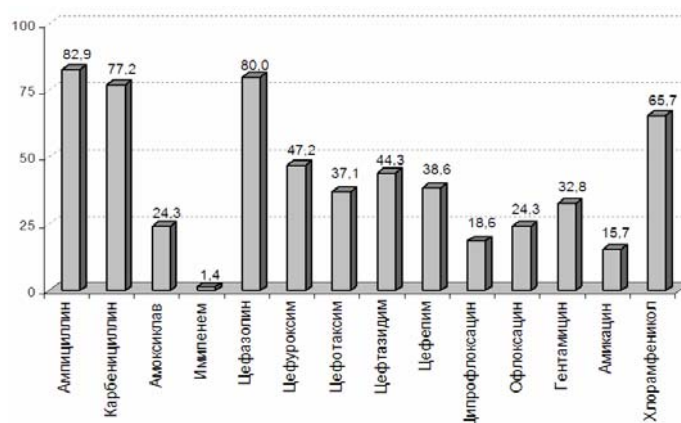


Рисунок 1 — Частота выделения нечувствительных к антибиотикам штаммов *E. coli*, %

Из представленных данных видно, что наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *E. coli* обладали имипенем, ципрофлоксацин, офлоксацин, амикацин и амокси-

циллин/клавуланат. Наименьшая частота резистентности выявлена к имипенему: нечувствительным был 1 (1,4 %) штамм *E. coli*, который обладал промежуточным уровнем устойчивости.

К ципрофлоксацину количество нечувствительных штаммов *E. coli* составило 13 (18,6 %). Из них умеренно резистентным был 1 (1,4 %) штамм, резистентными — 12 (17,2 %) штаммов. Офлоксацин незначительно уступает ципрофлоксацину в активности.

Активность ампициллина была самой низкой из всех антибактериальных препаратов, включенных в исследование. Нечувствительными к данному препарату были 58 (82,9 %) штаммов *E. coli*. Из нечувствительных микроорганизмов большинство штаммов были резистентны и только 2,9 % обладали промежуточным уровнем резистентности к ампициллину. Карбенициллин также характеризовался низкой активностью. Чувствительными к нему были 16 (22,8 %) исследуемых изолятов *E. coli*, умеренно резистентными — 3 (4,3 %), резистентными — 51 (72,9 %).

Из антибактериальных препаратов группы пенициллинов наиболее активны в отношении штаммов *E. coli* были ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат). Так, резистентными к амоксициллину/клавуланату были 12,9 % изолятов, умеренно резистентными — 11,4 %.

Из цефалоспоринов наибольшей активностью обладали цефотаксим и цефепим. Нечувствительными к цефотаксиму были 26 (37,1 %) штаммов *E. coli*, из которых резистентными являлись 15 (21,4 %), умеренно резистентными —

11 (15,7 %). Количество нечувствительных к цефепиму штаммов *E. coli* составило 38,6 %.

Нечувствительными к цефуросиму были 33 (47,2 %) изолятов *E. coli*. Их них 10 (14,35 %) обладали промежуточным уровнем резистентности, а 23 (32,9 %) были резистентными. Цефазолин значительно уступал цефалоспорином II–IV поколений в активности. Так, чувствительными к цефазолину были 20 % штаммов *E. coli*, резистентными — 67,1 %, умеренно устойчивыми — 12,9 %.

Из аминогликозидов наибольшей активностью отличался амикацин. Количество нечувствительных к нему штаммов *E. coli* составило 11 (15,7 %). Из них промежуточным уровнем резистентности обладали 7 (10,0 %) штаммов, резистентными были 4 (5,7 %) штамма. Гентамицин уступал амикацину в активности. Нечувствительными к гентамицину были 23 (32,8 %) изолятов *E. coli*, причем 8 (11,4 %) обладали промежуточным уровнем устойчивости, а 15 (21,4 %) были резистентны.

Хлорамфеникол характеризовался низкой активностью. Нечувствительными к нему были 46 (65,7 %) исследуемых штаммов, из которых резистентными являлись 31 (44,3 %), умеренно резистентными — 15 (21,4 %).

Результаты определения антибиотикорезистентности диско-диффузионным методом изолятов *Proteus spp.* и *K. pneumoniae* представлены в таблицах 2–3.

Таблица 2 — Резистентность штаммов *Proteus spp.* (n = 35) к антибактериальным препаратам

Антибиотик	Чувствительные		Умеренно резистентные		Резистентные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ампициллин	10	28,6	1	2,9	24	68,5
Карбенициллин	11	31,4	2	5,7	22	62,9
Амоксиклав	26	74,3	5	14,3	4	11,4
Цефазолин	12	34,3	1	2,9	22	62,8
Цефуросим	19	54,3	1	2,9	15	42,8
Цефотаксим	25	71,4	3	8,6	7	20,0
Цефтазидим	26	74,3	3	8,6	6	17,1
Цефепим	30	85,7	3	8,6	2	5,7
Имипенем	35	100	0	0	0	0
Ципрофлоксацин	30	85,7	1	2,9	4	11,4
Офлоксацин	31	88,5	1	2,9	3	8,6
Гентамицин	19	54,3	1	2,9	15	42,8
Амикацин	31	88,6	0	0	4	11,4
Хлорамфеникол	15	42,8	3	8,6	17	48,6

Таблица 3 — Резистентность штаммов *K. pneumoniae* (n = 10) к антибактериальным препаратам

Антибиотик	Чувствительные		Умеренно резистентные		Резистентные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ампициллин	1	10,0	2	20,0	7	70,0
Карбенициллин	1	10,0	0	0	9	90,0
Амоксиклав	7	70,0	1	10,0	2	20,0
Цефазолин	5	50,0	2	20,0	3	30,0
Цефуросим	6	60,0	0	0	4	40,0
Цефотаксим	7	70,0	1	10,0	2	20,0
Цефтазидим	7	70,0	2	20,0	1	10,0
Цефепим	8	80,0	2	20,0	0	0
Имипенем	9	90,0	1	10,0	0	0
Ципрофлоксацин	9	90,0	0	0	1	10,0
Офлоксацин	10	100,0	0	0	0	0
Гентамицин	6	60,0	1	10,0	3	30,0
Амикацин	9	90,0	1	10,0	0	0
Хлорамфеникол	3	30,0	2	20,0	5	50,0

Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *Proteus spp.* обладали имипенем, офлоксацин, ципрофлоксацин, амикацин, цефепим, цефтазидим и цефотаксим.

Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *K. pneumoniae* обладали офлоксацин, ципрофлоксацин, имипенем, амикацин и цефепим.

С использованием метода «двойных дисков» проведена фенотипическая детекция β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) для 110 штаммов микроорганизмов (65 штаммов *E. coli*, 35 штаммов *Proteus spp.*, 10 штаммов *K. pneumoniae*).

Продукция БЛРС была выявлена у 29 из 65 (44,6 %) штаммов *E. coli*. В предыдущих испытаниях, выполненных с помощью стандартного диско-диффузионного метода, устойчивость к цефотаксиму и цефтазидиму обнаруживалась только у 17 из 29 (58,6 %) БЛРС-продуцирующих штаммов, устойчивость только к цефотаксиму — у 6 (20,7 %) штаммов, устойчивость только к цефтазидиму — у 4 (13,8 %) штаммов. 2 штамма *E. coli* (6,9 %) с подтвержденной продукцией БЛРС при предварительном исследовании диско-диффузионным методом были отнесены к категории «чувствительные» к цефотаксиму и цефтазидиму.

Таким образом, стандартные методы определения чувствительности не всегда позволяют выявить истинную резистентность БЛРС-продуцирующих штаммов, поскольку такие штаммы могут проявлять *in vitro* уровень устойчивости к современным цефалоспорином ниже установленных пограничных значений (чувствительность — умеренная резистентность). Показана необходимость проведения дополнительного фенотипического теста (метод «двойных дисков») для выявления устойчивости к антибиотикам, опосредованной продукцией БЛРС.

Продукция БЛРС была выявлена у 5 (50%) штаммов *K. pneumoniae*. Из них 2 штамма ранее были охарактеризованы как «чувствительные» к цефотаксиму и цефтазидиму при использовании стандартного диско-диффузионного метода.

Продукция БЛРС была выявлена у 15 (42,9 %) штаммов *Proteus spp.* (у 2 из них, или 13,3 % стандартный диско-диффузионный метод не позволил обнаружить устойчивости к цефтазидиму и цефотаксиму).

Для всех штаммов с подтвержденной продукцией БЛРС отмечено увеличение диаметров зон подавления роста при добавлении клавулановой кислоты (синергизм) в отношении обоих цефалоспоринов.

Для 49 культур энтеробактерий с подтвержденным БЛРС-фенотипом (*E. coli* — 29 штаммов, *K. pneumoniae* — 5 штаммов, *Proteus spp.* — 15 штаммов) проведена геноиндикация БЛРС различных классов (TEM, OXA, SHV, CTX-M)

с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Ни у одного из 49 исследуемых штаммов и в негативном контроле *E. coli* ATCC 25922 бета-лактамазы расширенного спектра класса OXA обнаружены не были (OXA –). Таким образом, выявленная скрининговым фенотипическим методом БЛРС-активность исследуемых штаммов не была обусловлена наличием OXA-генов.

У 38 из 49 исследуемых штаммов амплифицировался участок гена *bla*<sub>TEM</sub>, однако нуклеотидных замен в 104 позиции, придающих БЛРС-активность, выявлено не было (WT, дикий тип). Таким образом, выявленные у 38 исследуемых изолятов гены *bla*<sub>TEM</sub> не имели нуклеотидных замен, придающих расширенную бета-лактамазную активность (WT, дикий тип), что позволило отнести их к генетической группе TEM-1.

У всех исследованных штаммов *Proteus spp.* и *E. coli* (не зависимо от наличия или отсутствия фенотипически определяемой БЛРС-активности) гены *bla*<sub>SHV</sub> не детектировались. Проведенное исследование обнаружило присутствие *bla*<sub>SHV</sub>-генов как у БЛРС-позитивных, так и БЛРС-негативных штаммов *K. pneumoniae*. Анализ кривых плавления зондов не выявил точечных мутаций в анализируемых кодонах (179, 238-240) *bla*<sub>SHV</sub>-генов исследуемых штаммов клебсиелл (WT, дикий тип). Таким образом, выявленные у 5 штаммов *K. pneumoniae* *bla*<sub>SHV</sub>-гены относятся к генетической группе SHV-1 (плазмидно-кодируемые пенициллиназы SHV-1, не обладающие расширенным спектром активности в отношении бета-лактамов антибиотиков).

У 14 штаммов *E. coli*, 8 штаммов *P. mirabilis* и 5 штаммов *K. pneumoniae* обнаружен продукт амплификации длиной около 97 п.н. с температурой плавления около 82,8–83,0 °С. Аналогичный ПЦР-продукт амплифицировался для позитивного контроля *E. coli* (CTX-M-3, генетическая группа CTX-M-1). У 2 штаммов *E. coli* обнаружен продукт амплификации длиной 518 п.н. с температурой плавления около 91 °С. Аналогичный ПЦР-продукт амплифицировался для позитивного контроля *E. coli* (CTX-M-14, генетическая группа CTX-M-9). Проведенное исследование обнаружило присутствие *bla*<sub>CTX-M</sub>-генов двух генетических кластеров (CTX-M-1 и CTX-M-9) среди штаммов *E. coli*, *P. mirabilis* и *K. pneumoniae* с подтвержденной фенотипической БЛРС-активностью.

С учетом полученных в ходе исследования данных об уровнях устойчивости возбудителей пиелонефритов к антибактериальным препаратам различных групп, данных о распространенности продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра среди возбудителей разработан алгоритм микробиологической диагностики и рациональной антибактериальной терапии пиелонефритов.

**I. Бактериологическое исследование мочи** (по возможности до начала антибактериальной терапии).

Исследование включает:

1) выделение возбудителя количественным методом и его идентификация;

2) определение чувствительности диско-диффузионным методом к следующим антибактериальным препаратам: ампициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим или цефтриаксон, гентамицин, цiproфлоксацин или офлоксацин.

Дополнительно (при осложненных инфекциях мочевыводящих путей или неэффективности стартовой эмпирической терапии) определяется чувствительность к препаратам: цефепим, меропенем или имипенем, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат; амикацин.

3) определение продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) фенотипическим методом «двойных» дисков.

При выявлении в фенотипическом тесте продукции БЛРС должна быть проведена коррекция антибиотикограммы: для аминопенициллинов и цефалоспоринов I–IV поколений (за исключением ингибиторзащищенных) категории «S» и «I» (чувствительный и умеренно устойчивый) изменяется на «R» — устойчивый.

**II. Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия:**

- фторхинолон (ципрофлоксацин или офлоксацин, при уровне устойчивости основных возбудителей не более 15 % по данным локального микробиологического мониторинга);

- ингибиторзащищенный аминопенициллин (амоксициллин/клавуланат).

**III. Коррекция эмпирической терапии** при неэффективности стартовой терапии (отсутствии улучшения через 72 часа от начала антибактериальной терапии):

- фторхинолон (если не использовался для стартовой терапии);

- ингибиторзащищенный уреидопенициллин;

- карбапенем;

- комбинированная терапия (амикацин + ингибиторзащищенный аминопенициллин или амикацин + фторхинолон).

Антибактериальные препараты, не рекомендуемые для проведения эмпирической терапии пиелонефрита:

- аминопенициллины (амоксициллин, ампициллин);

- ко-тримоксазол (может назначаться только при доказанной чувствительности к нему возбудителя);

- цефалоспорины I–III поколений (в связи с широким распространением продуцентов БЛРС среди возбудителей инфекций мочевыводительной системы).

**IV. Этиотропная антибактериальная терапия** — коррекция схемы антибиотикоте-

рапии при получении результатов выявления чувствительности к антибиотикам и определения продукции БЛРС.

**V. Повторное микробиологическое исследование мочи:**

- на 5-й день от начала антибактериальной терапии;

- через 10 дней после завершения антибактериальной терапии (контроль микробиологической санации).

**Заключение**

С использованием диско-диффузионного метода установлена широкая распространенность устойчивости к  $\beta$ -лактамам и не- $\beta$ -лактамам антибиотикам. Так, 83 % штаммов *E. coli* были нечувствительны к ампициллину, 37–44 % штаммов — к цефалоспорином III поколения.

У 44,6 % штаммов *E. coli*, 50 % штаммов *K. pneumoniae* и 42,9 % штаммов *Proteus spp.* с использованием фенотипического скринингового метода выявлена продукция БЛРС. Причем 12,2 % БЛРС-положительных штаммов ранее были охарактеризованы как «чувствительные» к цефотаксиму и цефтазидиму при использовании стандартного диско-диффузионного метода. Установлено, что стандартные методы определения чувствительности не всегда позволяют выявить истинную резистентность БЛРС-продуцирующих штаммов, поскольку такие штаммы могут проявлять *in vitro* уровень устойчивости к современным цефалоспорином ниже установленных пограничных значений. В связи с этим показана необходимость проведения дополнительных фенотипических тестов для выявления устойчивости к антибиотикам, опосредованной продукцией БЛРС.

Показано, что определяемая скрининговым фенотипическим методом БЛРС-активность исследуемых штаммов не была обусловлена наличием ОХА-генов. Обнаружены *bla<sub>SHV</sub>*-гены у изолятов *K. pneumoniae*, относящиеся к генетической группе SHV-1 (плазмидно-кодируемые пенициллиназы SHV-1), не обладающие расширенным спектром активности в отношении бета-лактамов антибиотиков. Выявленные у большинства БЛРС-положительных изолятов энтеробактерий гены *bla<sub>TEM</sub>* не имели нуклеотидных замен, придающих расширенную бета-лактамазную активность (WT, дикий тип), что позволило отнести их к генетической группе TEM-1.

Проведенное исследование обнаружило присутствие *bla<sub>CTX</sub>*-генов двух генетических кластеров (CTX-M-1 и CTX-M-9) среди штаммов *E. coli*, *P. mirabilis* и *K. pneumoniae* с подтвержденной фенотипической БЛРС-активностью.

Таким образом, бета-лактамазная активность расширенного спектра у клинических изолятов энтеробактерий — возбудителей пиелонефритов опосредована наличием генов CTX-M (кластеры CTX-M-1 и CTX-M-9). Наличие генов бета-

лактамаз других типов (TEM, SHV), как правило, не связано с расширением бета-лактамазной активности в связи с отсутствием нуклеотидных замен в соответствующих позициях.

Полученные в ходе исследования данные об уровнях и механизмах устойчивости энтеробактерий к антибактериальным препаратам различных групп стали основой для разработки алгоритма микробиологической диагностики и рациональной антибактериальной терапии пиелонефритов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чиж, А. С. Практическое руководство по нефрологии / А. С. Чиж. — Минск: Выш. шк., 2001. — 639 с.
2. Люлько, А. В. Пиелонефрит / А. В. Люлько, Б. С. Горев, П. С. Кондрат. — Киев: Здоров'я, 1989. — 227 с.
3. Борисов, И. А. Пиелонефрит и его лечение на современном этапе / И. А. Борисов // Терапевтический архив. — 1997. — № 8. — С. 49–54.
4. Лоран, О. Б. Роль урогенитальных инфекций в этиологии цистита и необструктивного пиелонефрита у женщин (часть 1) / О. Б. Лоран, Л. А. Синякова, И. В. Косова // Урология. — 2005. — № 2. — С. 74–79.
5. Тиктинский, О. Л. Пиелонефриты / О. Л. Тиктинский, С. Н. Калинина. — СПб: Медиа Пресс, 1996. — 238 с.
6. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2 1890 – 2004 г.) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 306–359.
7. Саркулова, М. Н. Характер и этиологическая структура внутрибольничной инфекции у урологических больных / М. Н. Саркулова // Урология. — 2006. — № 1. — С. 19–22.
8. European perspective on nosocomial urinary tract infection / E. Bouza [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2001. — № 7. — P. 523–531.

9. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Пособие для врачей / Н. А. Лопаткин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 69–76.

10. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II / В. В. Рафальский [и др.] // Урология. — 2004. — № 2. — С. 13–17.

11. Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract in Britain / S. P. Barrett [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1999. — Vol. 44. — P. 359–365.

12. A UK Multicentre Study of the Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens Causing Urinary Tract Infection / D. J. Farrell [et al.] // Journal of Infection. — 2003. — Vol. 46. — P. 94–100.

13. Kahlmeter, G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project / G. Kahlmeter // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2003. — Vol. 51 (1). — P. 69–76.

14. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States / J. A. Karlowsky [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2002. — Vol. 46 (8). — P. 2540–2545.

15. Change of antimicrobial susceptibility among *Escherichia coli* strains isolated from female patients with community-onset acute pyelonephritis / S. K. Lim [et al.] // Yonsei Med J. — 2012. — Vol. 53 (1). — P. 164–171.

16. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — М.: Объединенная редакция «Боргес», 2002. — 381 с.

17. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010 / D. J. Hoban [et al.] // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. — 2011. — Vol. 70. — P. 507–511.

Поступила 20.06.2012

УДК 616.147.23:616.136/.137]-092.9

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ СОСУДОВ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В АРТЕРИАЛЬНЫЙ КРОВОТОК В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

А. А. Лызиков, С. Л. Ачинович

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Статья посвящена изучению морфофункциональных свойств бедренной вены в сравнении с большой подкожной веной и искусственным протезом при включении в артериальный кровоток в условиях эксперимента. Материалом служили десять экспериментальных животных — беспородных собак, которым в бедренные артерии имплантировали комбинированные заплатки, состоящие из бедренной и подкожной вен и искусственного протеза. Забор материала осуществляли через 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции. Проводили иммуногистохимическое исследование полученного морфологического материала. Определяли степень развитости микроциркуляторного русла перимизия крупных сосудов как один из критериев оценки функционирования трансплантируемого сосуда.

В результате исследования выявлены основные закономерности пребывания исследуемых кондуитов в артериальном кровотоке.

**Ключевые слова:** артериальные реконструкции, бедренная вена, поверхностная вена, искусственный протез сосуда, инфекция сосудистого протеза.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF DIFFERENT VASCULAR SUBSTITUTES IN EXPERIMENTAL INCLUSION INTO THE ARTERIAL BLOOD FLOW

A. A. Lyzikov, S. L. Achinovich

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary

The article is devoted to the study of morphofunctional features of femoral vein in comparison with great subcutaneous vein and vascular prosthesis in experimental inclusion into the arterial blood flow. Ten mongrels were used as subjects of the experiment. They were implanted combined patches consisting of femoral and subcutaneous veins and artificial prosthesis into the femoral artery.

The sampling of the material was taken 3, 6, 9 and 12 months later. The immunohistochemical examination of the received morphological material was carried out. The degree of development of microcirculation of large vessels perimysium was determined as one of the assessment criteria of the vascular transplant function.

The study resulted in determination of the main patterns of the substitute functioning in the arterial flow.

**Key words:** arterial reconstruction, femoral vein, superficial vein, vascular prosthesis, vascular infection.

Понятие реконструктивной ангиохирургии неразрывно связано с использованием всевозможных заменителей сосудов. Имплантация кондуита в организм не ограничивается только механическим сопряжением сшиваемых тканей, а представляет собой сложный комплекс биологических взаимодействий. С момента вживления и на протяжении всего срока своего функционирования сосудистый протез подвергается влиянию как организма хозяина, так и гемодинамических факторов, проходя при этом несколько стадий. Изменение морфофункциональных свойств кондуита на любом этапе может привести к нарушению его работы. Одним из важнейших аспектов является формирование, развитие и изменение внутренней оболочки. Основным требованием, предъявляемым к ней, является соответствие росту нативной интимы. Именно гиперплазия интимы протеза, особенно в местах анастомозов, является причиной большинства нарушений проходимости шунтов в отдаленные сроки.

Таким образом, знание биологии применяемых кондуитов позволяет оперирующему хирургу прогнозировать исход операции и применять наиболее соответствующий конкретной ситуации протез.

Искусственные протезы нашли широкое применение в ангиохирургии. Большой ассортимент размеров и разновидностей позволяет применять их в подавляющем большинстве клинических ситуаций. Однако этому виду заменителей сосудов все еще присущ один общий существенный недостаток — высокая чувствительность к инфекции. Несмотря на многочисленные попытки технологического решения этой проблемы, наиболее безопасным при угрозе инфицирования является применение аутоканей. Самым популярным представителем этой группы является большая подкожная вена. Ее использование ограничивается только одним — малым диаметром. Поэтому все еще ведутся активные поиски аутологичного заменителя для артерий крупного калибра. Наиболее перспективным, на наш взгляд, является применение бедренной вены. Однако в литературных источниках отсутствуют систематизированные данные о поведении этой вены в артериальном русле. Поэтому мы полагаем актуальным изучение этого вопроса.

Общепринятым первым этапом изучения нового сосудистого протеза является эксперимент. При этом необходимо учитывать разнообразие ответов организма реципиента на имплан-

тируемый трансплантат. У человека протяженность эндотелиальной выстилки, начинающейся на анастомозе, значительно меньше, 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 [1, 2].

Реакция на протез у собак наиболее тесно совпадает с таковой у человека, что определило выбор экспериментальных животных. Определение степени развитости микроциркуляторного русла (МЦР) перимизия крупных сосудов является одной из методик оценки функционирования трансплантируемого сосуда.

#### **Цель исследования**

Изучение морфологических свойств бедренной вены при включении ее в артериальное русло собаки в сравнении с подкожной веной и искусственным протезом.

#### **Материал и методы**

Исследование было проведено на 10 экспериментальных животных — беспородных собаках весом  $15,3 \pm 3,7$  кг. Экспериментальная часть выполнялась на базе патофизиологической группы ЦНИЛ БелМАПО в стандартных условиях вивария. Все собаки были оперированы. Им выполнялась имплантация комбинированных заплат, состоящих из фрагментов бедренной аутовены, большой подкожной аутовены и протеза из политетрафторэтилена. Подобный способ позволял изучить морфологически как состояние каждого имплантата в отдельности, так и места их анастомозирования в различных сочетаниях, так как наибольшие изменения структуры проявляются в местах соединения разнородных тканей. Забор материала производили в срок 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Гистологически изучали сосуды, используемые для протезирования. Для морфологической характеристики из парафиновых блоков делались серийные срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, с уточнением морфологических особенностей. Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Nicon» Eclipse 50i, совмещенного с цифровой фотокамерой DC-Fi1 и наличием пакета прикладных программ анализа изображения. Кроме гистологической структуры изучали:

— выраженность и локализацию круглоклеточной инфильтрации;

— плотность микрососудистого компонента — площадь ядер клеток, наличие митозов, пролиферативная активность.

Плотность микрососудистого компонента оценивалась полуколичественно в баллах, также проводилась ядерная морфометрия с оценкой размера ядра в микрометрах.

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования из архивных парафиновых блоков готовились серийные срезы. Для подавления неспецифического связывания антител (АТ), устранения фона препараты обрабатывали Protein Block (X0909). В качестве визуализирующей системы использовали комплекс Universal LSAB2 Kit (K0673DAKO). 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 М1В-1 (N 1633DAKO) Для оценки ядерной экспрессии Ki-67 использовали индекс метки (ИМ). Анализ экспрессии проводился при увели-

чении микроскопа  $\times 400$ . 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 по модифицированному методу, предложенному R. K. Vartanian с соавторами в публикации [3], а также в публикации [4].

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	БВ	
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 транс-плантате в 10 полях зрения	22,31 ± 3,24	17,14 ± 3,14	14,25 ± 3,16	0,046
Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента в транс-плантате в 10 полях зрения	5,32 ± 0,56	3,16 ± 0,75	2,56 ± 0,76	0,091
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в транс-плантате 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 бедренной вены (БВ) ( $p < 0,05$ ), при этом степень фиброзных изменений была меньше, а количество гладкомышечных волокон и площадь гладкомышечных элементов в стенке сосуда была

больше в случае трансплантации БВ по сравнению с имплантированием искусственного протеза (ИП) и большой поверхностной вены бедра (БПВ) ( $p < 0,05$ ) (рисунки 1–3).

Результаты исследования различных видов кондуитов через 6 месяцев после имплантации представлены в таблице 2.

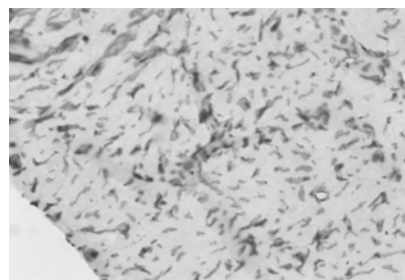


Рисунок 1 — Экспрессия актина в стенке искусственного протеза через 3 месяца после имплантации.  $\times 400$

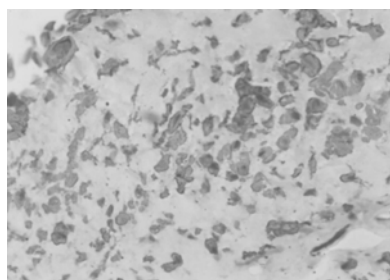


Рисунок 2 — Экспрессия актина в стенке БПВ по результатам ИГХ через 3 месяца после имплантации.  $\times 400$

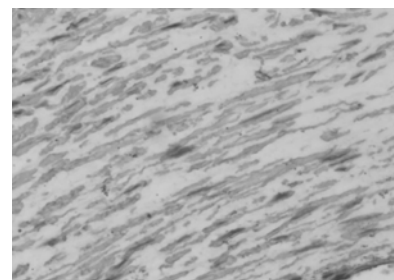


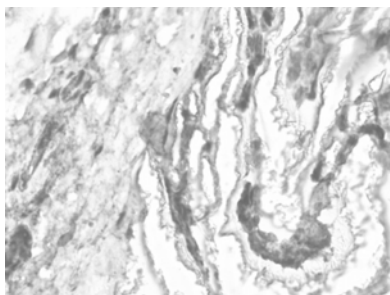
Рисунок 3 — Экспрессия актина в стенке БВ через 3 месяца после имплантации.  $\times 400$

Таблица 2 — Данные исследования через 6 месяцев после имплантации

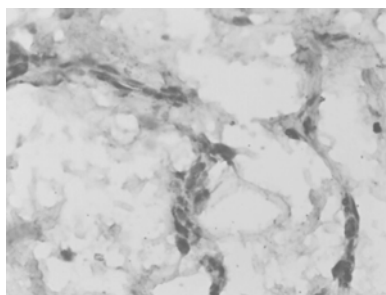
Показатели	Серия исследований			p-level
	ИП	БПВ	БВ	
Толщина стенки сосуда, мкм	834,51 ± 89,15	1194,81 ± 158,5	1456,59 ± 266,48	0,015
Площадь ядер эндотелия, мкм <sup>2</sup>	69,58 ± 7,48	43,55 ± 5,45	62,3 ± 9,45	0,025
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	8,99 ± 3,12	4,9 ± 1,12	7,15 ± 1,14 %	0,044
Васкуляризация 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 плазмоцитов 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 имплантации более развитая сеть сосудов микроциркуляторного русла определялась в стенке ИП и ад-

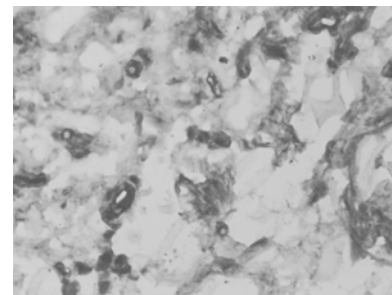
вентиции, а также в адвентиции БВ. Васкуляризация БПВ была выражена слабее ( $p = 0,044$ ) (рисунки 4–6).



**Рисунок 4** — Васкуляризация в стенке ИП через 6 месяцев после имплантации, по экспрессии F VIII. ×400.



**Рисунок 5** — Васкуляризация в стенке БПВ через 6 месяцев после имплантации, оцениваемая по экспрессии фактора фон Виллебранда (FVIII). ×400



**Рисунок 6** — Васкуляризация в стенке БВ через 6 месяцев после имплантации, оцениваемая по экспрессии фактора фон Виллебранда (F VIII). ×400

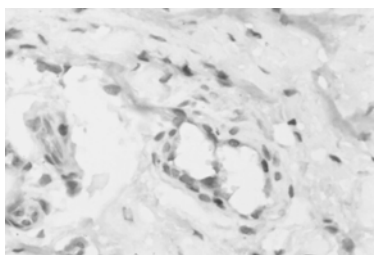
Пролиферация эндотелия, оцениваемая по ядерной экспрессии Ki-67 при ИГХ-реакции была более выражена в БВ по сравнению с БПВ и ИП, но при статистическом анализе разница оказалась недостоверной ( $p > 0,05$ ) (рисунок 7).

Вокруг сосудов микроциркуляторного русла встречались макрофаги, лимфоциты и единичные плазмоциты. Среди иммунокомпетентных клеток преобладали макрофаги и

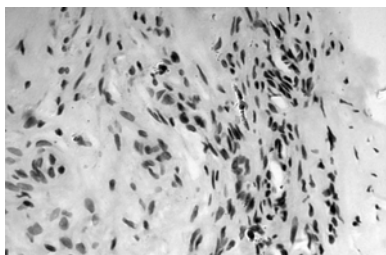
лимфоциты. Количество макрофагов и лимфоцитов было меньше в стенке БВ, но статистически отличия оказались незначимыми ( $p > 0,05$ ) (рисунок 8).

Дистрофические изменения, проявляющиеся в метахромазии тканей, были более выражены в препаратах ИП (рисунок 9).

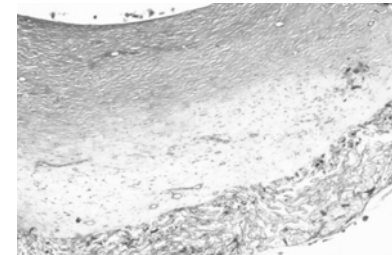
Результаты исследования через 9 месяцев после имплантации представлены в таблице 3.



**Рисунок 7** — Экспрессия Ki-67 в ядрах эндотелия наружной оболочки БВ по результатам ИГХ реакции через 6 месяцев после имплантации. ×400



**Рисунок 8** — Отложение гемосидерина в строме периваскулярная инфильтрация БПВ через 6 месяцев после имплантации. ×400



**Рисунок 9** — Метахромазия тканей в стенке ИП через 6 месяцев после имплантации. Окраска толуидиновым синим. ×400



Таблица 3 — Данные исследования через 9 месяцев после имплантации

Показатели	Серия исследований			p-level
	ИП	БПВ	БВ	
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 поКі67, %	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 плазмочитов 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

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 БВ ( $p = 0,041$ ). В то же время были выражены признаки ремоделирования и инволюции новообразо-

ванной соединительной ткани по периметру и в поровом пространстве полимерного ИП: липоматоз соединительнотканых вращаний, истончение капсулы, формирующейся по периферии ИП, редукция новообразованных капилляров (рисунок 10).

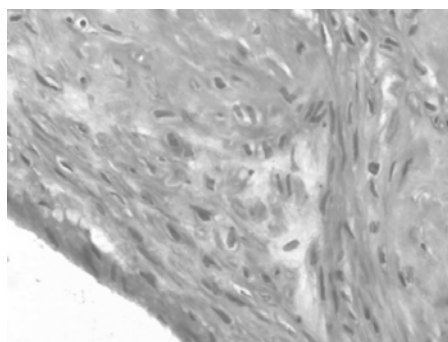


Рисунок 10 — Фиброзные изменения ИП через 9 месяцев после имплантации. Окраска по Ван Гизон.×400

Наиболее оптимальное соотношение между толщиной и васкуляризацией стенки сосуда, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определя-

лось в БВ. Дистрофические изменения, фиброз и метахромазия сосудистых структур также были менее выражены в БВ по сравнению с ИП и БПВ ( $p = 0,051$ ).

Таблица 4 — Данные исследования через 12 месяцев после имплантации

Показатели	Серия исследований			p-level
	ИП	БПВ	БВ	
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 поКі67, %	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 плазмочитов 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	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 изменения, уменьшение васкуляризации по сравнению с БПВ и БВ ( $p = 0,023$ ).

Динамика различных морфофункциональных показателей исследуемых кондуитов выглядела следующим образом:

Толщина сосудистой стенки была относительно постоянной в период от 3 до 6 месяцев, после чего наступало ее увеличение к 9 месяцам, сменившееся затем некоторым спадом (рисунок 11). Обращает на себя внимание наименьшее изменение толщины бедренной вены по сравнению с подкожной веной и искусственным протезом.



Рисунок 11 — Толщина сосудистой стенки

Также следует отметить различную динамику этого показателя для бедренной и подкожной вен.

Площадь ядер эндотелия (рисунок 12) мы использовали для оценки митотических процессов. С практической точки зрения основной интерес хирурга сосредоточен на скорости и степени развития интимы и, как следствие, возможности развития ее гиперплазии, что может приводить к стенозированию кондуита с его последующим тромбозом.

Наименьшей динамикой этого показателя отличался искусственный протез, что можно объяснить меньшей функциональностью псевдоинтимы, выстилающей его просвет, в сравнении с нативной выстилкой аутоотрансплантатов.

Однако пик пролиферации эндотелия, который мы оценивали по экспрессии Ki 67, пришелся на срок 6 месяцев, что очевидно, связано с завершением процесса артериализации к этому времени (рисунок 13).



Рисунок 12 — Динамика площади ядер эндотелия



Рисунок 13 — Пролиферация эндотелия по Ki 67

Степень выраженности микроциркуляторного русла или васкуляризация стенки (рисунок 14) позволяет судить о степени развития мышечной оболочки кондуита. Из графика следует, что максимум развития меди наблюдается к сроку 6 месяцев, после чего происходила инволюция.

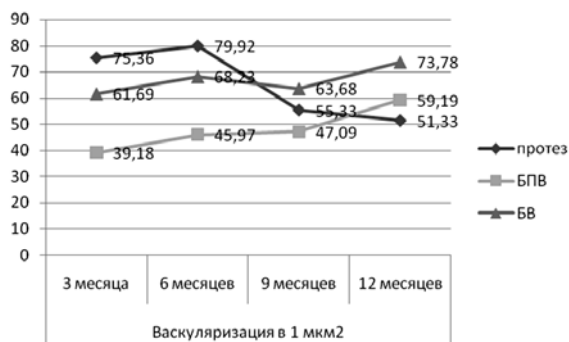


Рисунок 14 — Васкуляризация сосудистой стенки

дился к сроку 6 месяцев, после чего происходила инволюция.

Подобные выводы можно сделать и проанализировав динамику относительной площади лейомиоцитов в сосудистой стенке (рисунок 15).



Рисунок 15 — Площадь гладких миоцитов в стенке сосуда

Количество иммунокомпетентных клеток вокруг микрососудистого компонента постепенно снижалось в течение всего срока наблюдения

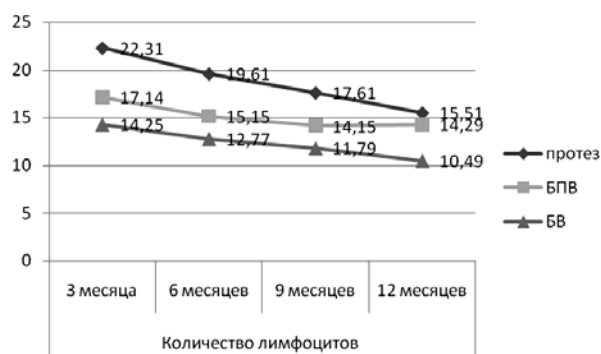


Рисунок 16 — Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате

дения (рисунки 16-18), отражая снижение настороженности иммунной системы по отношению к имплантированным кондуитам.

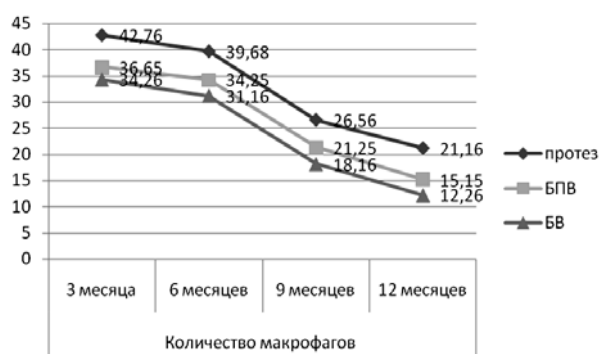


Рисунок 17 — Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате

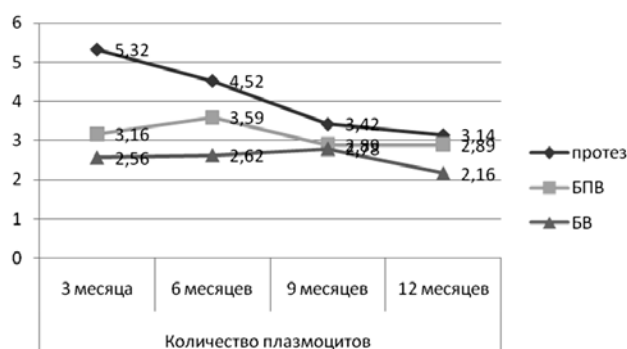


Рисунок 18 — Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента в трансплантате

**Заключение**

Максимум площади гладких миоцитов и пик пролиферации эндотелия по Ki 67 приходится на срок 6 месяцев, что позволяет утверждать, что в этот срок завершается артериализация кондуитов.

Наибольшая толщина стенки сосуда и наибольшая площадь ядер эндотелия отмечаются в срок 9 месяцев, что позволяет считать этот срок критическим с точки зрения гиперплазии интимы и связанного с ней нарушения функционирования кондуита.

Бедренная вена по морфофункциональным характеристикам отличается от подкожной вены и является более стабильной и, соответственно, предсказуемой при включении в артериальный кровоток.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Interspecies healing of porous arterial prostheses / L. R. Suvage [et al.] // Observations. — 1960–1974. Arch. Surg. — Vol. 109. — P. 698.

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

3. 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.

4. 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 24.09.2012

УДК 616.34-079.4

## АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНИКА

Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель исследования:** разработка алгоритма дифференциальной диагностики наиболее распространенной органической и функциональной патологии кишечника на основе 2-х «выявляющих» маркеров — фекального лактоферрина и скрытой крови в кале.

В исследование вошли 48 пациентов с колоректальным раком, 52 — с язвенным колитом, 46 — с синдромом раздраженного кишечника и 25 здоровых добровольцев.

**Результаты исследования.** Согласно опубликованным ранее результатам нашего исследования, наиболее эффективными «выявляющими» маркерами органической патологии кишечника являются иммунохимический тест на скрытую кровь в кале и фекальный лактоферрин. Чувствительность иммунохимического теста на скрытую кровь в кале составляет 84,44 % (95 % ДИ: 75,30–91,20), специфичность — 100 %, фекального лактоферрина — 85,56 % (95 % ДИ: 76,60–92,10) и 84,78 % (95 % ДИ: 71,10–93,60) соответственно. Комбинированное определение фекального лактоферрина и скрытой крови в кале приводит к повышению чувствительности каждого из маркеров в отдельности (97,78 %, 95 % ДИ: 92,20–99,70;  $p = 0,003$  и  $p = 0,003$  соответственно).

**Заключение.** Использование иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и/или фекального лактоферрина может быть положено в основу алгоритма дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника, так как позволяет заподозрить наличие у пациента органического заболевания кишечника и установить показания к его дальнейшему углубленному обследованию.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, язвенный колит, диагностика, фекальный лактоферрин, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале.

## ALGORITHM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE MOST PREVALENT ORGANIC AND FUNCTIONAL BOWEL PATHOLOGY

E. I. Mikhaylova, N. V. Filipenko

Gomel State Medical University

Purpose of research: to develop an algorithm of differential diagnosis of the most prevalent organic and functional bowel disease on the basis of two «detecting» markers, i.e. fecal lactoferrin and fecal occult blood.

**Subject:** The study included 48 patients with colorectal cancer, 52 patients with ulcerative colitis, 46 patients with irritable bowel syndrome and 25 healthy volunteers.

**Results:** according to the previously published results of our study immunochemical test for occult blood in feces and fecal lactoferrin the most effective «detecting» markers of organic intestinal disease. The sensitivity of immunochemical fecal occult blood test is 84,44 % (95 % CI: 75,30–91,20), specificity — 100 %, fecal lactoferrin — 85,56 % (95 % CI: 76,60–92,10) and 84,78 % (95 % CI: 71,10–93,60), respectively. Combined determination of fecal lactoferrin and fecal occult blood can increase the sensitivity of each marker separately (97,78 %, 95 % CI: 92,20–99,70,  $p = 0,003$  and  $p = 0,003$ , respectively).

**Conclusion:** the application of fecal occult blood test and fecal lactoferrin may be assumed as the basis for the algorithm of differential diagnosis of organic and functional bowel disease, because the use of fecal occult blood test and/or fecal lactoferrin makes it possible to reveal signs of organic bowel disease and to establish the indications for its further in-depth examination.

**Key words:** colorectal cancer, ulcerative colitis, diagnosis, fecal lactoferrin, immunochemical fecal occult blood test.

#### Введение

В последние годы особую актуальность в современной гастроэнтерологии приобрела про-

блема хронических заболеваний кишечника. Ее медико-социальное значение определяется, прежде всего, значительным вкладом органиче-

ской патологии кишечника, в первую очередь, воспалительных заболеваний и колоректального рака в патологию социально активного возраста. Немаловажное значение в этом вопросе придается людским и материальным затратам, которые связаны как с непростой диагностикой органической патологии кишечника, так и с немалым объемом медицинской помощи пациентам, страдающим данными заболеваниями. Своевременность и точность диагностики поражения кишечника, определение отдельных нозологических форм заболеваний, выявление стадии их развития определяют рациональные терапевтические подходы. В свою очередь, успех диагностического процесса зависит от умелого использования современных методов обследования пациента и клинической интерпретации полученных данных [1–3].

Принципиальное значение для выбора стратегии лечения имеет разграничение функциональной и органической патологии кишечника, что нередко затруднительно сделать только по клиническим данным. Общепринятые в настоящее время лабораторные показатели по-прежнему остаются недостаточно информативными и неспецифичными [4–6].

#### **Цель исследования**

Разработка алгоритма дифференциальной диагностики наиболее распространенной органической и функциональной патологии кишечника на основе двух «выявляющих» маркеров — фекального лактоферрина и скрытой крови в кале.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование вошли пациенты с наиболее распространенной органической и функциональной патологией кишечника: 48 пациентов с колоректальным раком (Me = 67,50 года; 95 % ДИ: 64,91–70,0), 52 пациента с язвенным колитом (Me = 42,50 года; 95 % ДИ: 37,62–47,0), 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (Me = 50,50 года; 95 % ДИ: 43,0–56,88) и 25 здоровых добровольцев (Me = 58,0 года; 95 % ДИ: 55,0–72,22).

Диагноз колоректального рака и язвенного колита во всех случаях имел морфологическую верификацию [7]. Синдром раздраженного кишечника диагностирован на основе Римских критериев III [8, 9]. Здоровые добровольцы, включенные в исследование, не имели симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта и не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам [10].

Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands).

Наличие гемоглобина в кале выявлялось с помощью иммунохимического теста на скры-

тую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США).

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) и MedCalc Software (Belgium). Для проверки формы распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова. При распределении, отличном от нормального, для характеристики количественных данных вычислялись медиана и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Для определения информативности метода строились характеристические кривые (ROC-кривые) с вычислением площади под кривой (ППК) и ошибки среднего (СО). В качестве диагностических характеристик использовались чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР), положительная прогностическая ценность (ППЦ) и отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ). Статистически значимыми считали различия на уровне  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Согласно опубликованным ранее результатам нашего исследования, самыми эффективными «выявляющими» маркерами наиболее распространенной органической патологии кишечника являются иммунохимический тест на скрытую кровь в кале (ИХТ) и фекальный лактоферрин (ФЛФ) [11].

В обнаружении воспалительных и опухолевых заболеваний кишечника оба маркера обладают высокой диагностической значимостью (ППК для иммунохимического теста на скрытую кровь в кале  $0,922 \pm 0,0224$ , ППК для фекального лактоферрина  $0,931 \pm 0,021$ ).

Чувствительность иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении органической патологии кишечника составляет 84,44 % (95 % ДИ: 75,30–91,20), специфичность — 100 % (95 % ДИ: 92,20–100,0), ОППР — (–), ОПОР — 0,16, ППЦ — 100 %, ОПЦ — 76,70 %, фекального лактоферрина — 85,56 % (95 % ДИ: 76,60–92,10), 84,78 % (95 % ДИ: 71,10–93,60), ОППР — 5,62, ОПОР — 0,17, ППЦ — 91,70 %, ОПЦ — 75,0 % соответственно.

В диагностике наиболее распространенной органической патологии кишечника комбинированное использование фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале обладает высокой диагностической значимостью с ППК на уровне  $0,913 \pm 0,0239$ .

Чувствительность комбинированной пробы на основе обоих маркеров составляет 97,78 % (95 % ДИ: 92,20–99,70), специфичность — 84,78 % (95 % ДИ: 71,10–93,60), ОППР — 6,43, ОПОР — 0,026, ППЦ — 92,60 %, ОПЦ — 95,10 %.

Комбинированная проба на основе использования фекального лактоферрина и иммуно-

химического теста на скрытую кровь в кале в дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника позволяет повысить чувствительность по сравнению с изолированным использованием каждого из маркеров — фекального лактоферрина ( $p = 0,005$ ) и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ( $p = 0,003$ ).

Таким образом, проведенное исследование показало высокую значимость этих «выявляющих» маркеров в диагностике наиболее распространенных воспалительных и онкологических заболеваний кишечника. На основе полученных данных разработан алгоритм диагностики органической и функциональной патологии кишечника. Предлагаемая новая, эффективная и доступная методика неинвазивной диагностики воспалительных и онкологических заболеваний кишечника позволит сократить количество проводимых рентгенологических и эндоскопических исследований этого органа. Диагностика органической патологии кишечника станет более комфортной для пациента и экономически менее затратной для здравоохранения.

Технология использования способа неинвазивной диагностики органической патологии кишечника заключается в следующем:

Проводится тщательный сбор анамнестических данных течения болезни и жизни, вы-

являются клинические симптомы заболевания. При отсутствии симптомов «тревоги» пациентам с признаками заболевания кишечника моложе 45 лет проводится определение уровня фекального лактоферрина и (или) ставится иммунохимический тест на скрытую кровь в кале. Нормальными считаются значения фекального лактоферрина ниже 15,25 мкг/г.

Оценка результатов:

I вариант. Положительный результат по одному или обоим маркерам указывает на наличие у пациента органической патологии кишечника. Такой пациент подлежит дальнейшему углубленному обследованию с проведением, в том числе, эндоскопического исследования кишечника.

Если органическая патология кишечника не будет доказана, пациента следует отнести к группе повышенного риска и тщательно наблюдать за ним с целью своевременного выявления онкологических и воспалительных заболеваний кишечника.

II вариант. В случае отрицательного результата по обоим маркерам кишечное расстройство необходимо расценить как функциональное. Пациенту следует назначить «пробную» терапию. При наличии эффекта от проводимой терапии через 3–6 недель выставляется окончательный диагноз. Отсутствие улучшения самочувствия пациента является показанием к дальнейшему обследованию согласно принятым стандартам (рисунок 1).

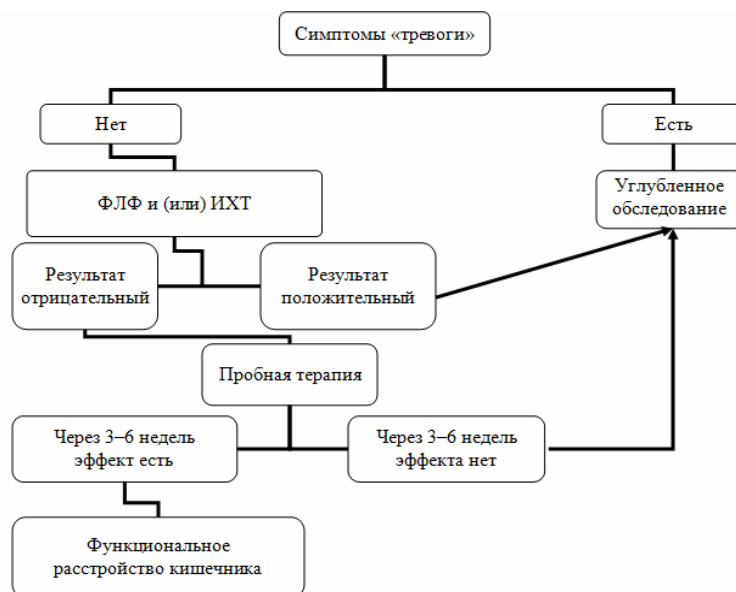


Рисунок 1 — Алгоритм дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника

Алгоритм диагностики воспалительной и онкологической патологии кишечника может быть использован врачами всех специальностей (терапевты, гастроэнтерологи, проктологи, онкологи и др.), которые занимаются диагностикой и лечением заболеваний кишечника, предпочтительнее — врачами первичного

звена. Участковый терапевт, врач общей практики и др. используют изучение клинических и анамнестических данных, проводят определение уровня фекального лактоферрина, оценивают иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, назначают «пробную» терапию и контролируют ее эффективность.

Строгое соблюдение предлагаемого метода диагностики способствует своевременной и точной диагностике воспалительных и онкологических заболеваний кишечника. Новая неинвазивная диагностическая программа рассчитана на повышение комплайенса пациентов и снижение медицинских и социально-экономических потерь общества, связанных с заболеваниями кишечника. Осложнения и противопоказания к применению алгоритма диагностики воспалительных и онкологических заболеваний кишечника отсутствуют.

#### **Заключение**

1. В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника можно использовать 2 «выявляющих» маркера — иммунохимический тест на скрытую кровь в кале и пробу на фекальный лактоферрин.

2. С целью определения показаний для дальнейшего углубленного обследования при отсутствии симптомов «тревоги» пациентам с клиническими признаками поражения кишечника следует проводить пробу на фекальный лактоферрин и (или) ставить иммунохимический тест на скрытую кровь в кале.

3. При отсутствии доказанной органической патологии кишечника после проведения углубленного обследования и при выявлении повышенного уровня фекального лактоферрина и (или) положительного иммунохимического теста на скрытую кровь в кале пациента необходимо отнести к груп-

пе повышенного риска и наблюдать за ним с целью своевременного выявления онкологических и воспалительных заболеваний кишечника.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Baumgart, D. C. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis / D. C. Baumgart // Dtsch. Arztebl. Int. — 2009. — № 106. — P. 123–133.
2. Nikolaus, S. Diagnostics of inflammatory bowel disease / S. Nikolaus, S. Schreiber // Gastroenterology. — 2007. — № 133. — P. 1670–1689.
3. Huang, C. S. Colorectal cancer screening in average risk individuals / C. S. Huang, S. K. Lal, F. A. Farraye // Cancer Causes Control. — 2005. — № 16. — P. 171–188.
4. Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic disorders / J. Jeffery [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. — 2009. — Vol. 15. — P. 1630–1634.
5. Vermiere, S. Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys? / S. Vermiere, G. Van Assche, P. Rutgeerts // Gut. — 2006. — № 55. — P. 426–431.
6. Desai, D. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease / D. Desai, W. A. Faubion, W. J. Sandborn // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — № 25. — P. 247–255.
7. Рак толстой кишки / Дж. Мейерхардт [и др.]; под ред. Дж. Мейерхардта, М. Сандерза. — СПб.: Рид Элсивер, 2009. — 188 с.
8. Diagnostic testing for Irritable bowel syndrome / L. M. Davis [et al.] // US Gastroenterology & Hepatology Review. — 2011. — № 7. — P. 27–30.
9. Agrawal, A. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management / A. Agrawal, P. J. Whorwell // British Medical Journal. — 2006. — № 332. — P. 280–283.
10. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease / A. Yesil [et al.] // Gut. and Liver. — 2011. — Vol. 5. — P. 460–467.
11. Михайлова, Е. И. Дифференциальная диагностика органической и функциональной патологии кишечника на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале / Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 3(25). — С. 21–25.

Поступила 19.11.2012

УДК 618.36:576.31]:618.396

### **ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПОСЛЕДОВ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ**

**М. С. Недосейкина, А. В. Мишин, Е. И. Барановская**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро  
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск**

При преждевременных родах в плаценте происходит ряд патологических изменений в зависимости от причины, вызвавшей их. Возможность их изучения ретроспективна, когда преждевременные роды уже произошли.

При проведении данного исследования выяснялись особенности течения беременности у женщин с преждевременными родами и раннего неонатального периода их новорожденных с целью выявления факторов риска поражения плаценты.

Во всех последах выявлены воспалительные изменения. Гипоплазия плаценты чаще отмечается у женщин с преждевременными родами. Синдром задержки роста плода при преждевременных родах ассоциирован с наличием инволютивно-дистрофических изменений и нарушением созревания ворсин в последе.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, плацента, воспаление, компенсаторно-приспособительные реакции, нарушение созревания ворсин.

### **MORPHOLOGICAL STRUCTURAL FEATURES OF PLACENTAS IN WOMEN WITH PRETERM DELIVERY**

**M. S. Nedoseykina, A. V. Mishin, E. I. Baranovskaya**

**Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Pathologic Bureau  
Belarusian State Medical University, Minsk**

In case of preterm delivery in placenta there are a number of pathological changes depending on what have caused them. The possibility of their study is retrospective, when the preterm birth has already occurred.

The aim of this research was to ascertain the particular features of pregnancy in women with preterm delivery and early neonatal period of their newborns aimed at the identification of risk factors for the affection of the placenta.

All the placenta samples revealed inflammatory changes. Hypoplasia of the placenta is more common in women with preterm delivery. Fetal growth retardation in preterm labor associated with the presence of involution-dystrophic changes and impaired maturation of the villi in the placenta.

**Key words:** preterm delivery, placenta, inflammation, adaptive reactions, impaired maturation of the villi.

### **Введение**

Плацента — орган, объединяющий мать и плода на протяжении беременности, с одной стороны, обеспечивает потребности плода, а с другой — играет роль барьера. Эта уникальная интегральность функций служит благоприятному развитию нового организма. Однако до настоящего времени структура и функции плацентарного комплекса представляют собой «белое пятно».

Невынашивание беременности представляет важнейшую проблему в акушерской практике, определяет показатели перинатальной смертности и заболеваемости [1, 2].

Детальное, морфологическое и функциональное, исследование плаценты, которая является основным местом развития патологических процессов при преждевременном прерывании беременности, поможет пролить свет на суть изменений в функционировании фетоплацентарного комплекса и позволит предпринять профилактические меры [3].

В последах при преждевременных родах чаще выявляются признаки, указывающие на патогенетический механизм прерывания беременности. Отмечаются воспалительные изменения как общего типа, так и характерные для определенного вида возбудителя, нарушения кровообращения и созревания ворсин [4].

Чаще выявляется инфекционное поражение плаценты. Независимо от источника проникновения возбудителя к плоду внутриутробная инфекция начинается в плаценте, что проявляется морфологически воспалительными изменениями в амниотической, хориальной оболочках и в пуповине [5].

### **Цель работы**

Изучить особенности морфологического строения последов женщин с преждевременными и срочными родами.

### **Материалы и методы**

В основную группу исследования вошли 28 женщин с преждевременными родами в сроке беременности от 27 до 36 недель, начавшимися с развития регулярной родовой деятельности или преждевременного излития околоплодных вод. Группу сравнения составили 20 женщин со срочными родами с самостоятельно начавшейся регулярной родовой деятельностью. Критериями исключения из группы являлись тяжелые экстрагенитальные заболевания, способствующие невынашиванию бе-

ременности, резус-сенсбилизация, аномалии развития половых органов, миома матки больших размеров, многоплодная беременность, беременность после экстракорпорального оплодотворения, подтвержденный антифосфолипидный синдром. Также не учитывались случаи досрочного родоразрешения по поводу утяжеления степени гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и предлежания плаценты с кровотечением.

В группах исследования проводилось изучение акушерско-гинекологического анамнеза (возраст менархе, менструальная функция, репродуктивная функция, возраст начала половой жизни, наличие гинекологических заболеваний), определялось наличие экстрагенитальных заболеваний, особенности течения беременности (наличие воспалительных заболеваний мочеполовой системы, анемии, простудных заболеваний, угрозы прерывания беременности, гипоксии плода, токсикоза первой половины беременности и гестоза), родов (наличие несвоевременного разрыва околоплодных оболочек, гипоксии плода, кровотечений, травматизма матери и ребенка, операций и пособий в родах) и послеродового периода (повышение температуры тела, наличие воспалительных послеродовых осложнений, расхождения швов в области послеоперационной раны) и раннего неонатального периода (наличие асфиксии новорожденного, назначение антибиотикотерапии, наличие признаков внутриутробного инфицирования, желтухи, внутримозговых кровоизлияний, применение препаратов сурфактанта) у их новорожденных детей.

Производился забор материала для гистологического исследования плаценты после ее отделения и выделения последа. Биоптаты помещались в 40 % раствор формалина. Проводилась фиксация, парафинизация блоков, на микротоме делалось 4 среза (плодовая, материнская поверхности, средняя часть и оболочки), образцы окрашивались гематоксилином-эозином. Микроскопическое исследование образцов производилось на увеличении  $\times 50$  и  $\times 100$ . В микропрепаратах оценивалась степень выраженности воспалительных изменений (виллизит, базальный децидуит, париетальный хориодецидуит, плацентарный хориодецидуит, мембранит, омфаловаскулит), наличие компенсаторно-приспособительных реакций, ин-



волютивно-дистрофических изменений (петрификаты, избыточное выпадение околоворсинчатого фибриноида, фиброз стромы ворсин), признаков расстройств кровообращения (тромбозы, интервиллезные тромбы, кровоизлияния в строму ворсин и в межворсинчатое пространство, инфаркты, выпадение фибриноида в межворсинчатое пространство) и нарушения созревания ворсин (диссоциация ворсин). Для градации воспалительных изменений оценивалось количество полиморфноядерных и мононуклеарных клеток в полях зрения.

Рассчитывался плацентарно-плодовый коэффициент как отношение массы плаценты к массе новорожденного. В норме данный показатель составляет 0,11–0,18, снижение его ниже 0,11 говорит о гипоплазии плаценты, повышение выше 0,18 — о гиперплазии плаценты.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью анализа долей ( $p$  %), стандартной ошибки доли ( $s_p$  %), одностороннего критерия Фишера ( $p$ ), при сравнении двух групп применялся  $U$ -критерий Манна-Уитни с поправкой Йетса ( $Z$ ), использовался коэффициент количественных ранговых корреляций Спирмена ( $r_s$ ). Статистически значимыми считались результаты при значении  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

В основную группу исследования вошли 28 женщин с преждевременными родами и их новорожденные. Группу сравнения составили 20 женщин со срочными родами и их новорожденные.

По возрасту, паритету беременности и родов группы существенно не различались.

На протяжении беременности у женщин с преждевременными родами чаще наблюдаются неспецифические воспалительные заболевания полового тракта ( $p = 0,004$ ): у 24 (85,7 ± 6,6 %) женщин основной группы по сравнению с 9 (45 ± 11,1 %) контрольной. Наличие у беременных воспалительных заболеваний нижних отделов половой системы (вагиниты) и мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, асимптомная бактериурия) способствует развитию в ткани плаценты мембранита ( $r_s = 0,42$  и  $r_s = 0,31$  соответственно,  $p < 0,05$ ) и омфаловаскулита ( $r_s = 0,45$  и  $r_s = 0,35$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Вагиниты также ассоциированы с развитием в последе инволютивно-дистрофических изменений ( $r_s = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ), что, возможно, свидетельствует о непосредственном агрессивном влиянии на плаценту возбудителей, попадающих в полость матки восходящим путем.

Клинико-лабораторные данные, указывающие на развитие хориоамнионита, отмечались у 7 (25,0 ± 8,2 %) женщин с преждевременными родами и у 1 (5 ± 4,8 %) со срочными ( $p = 0,07$ ).

Также в ходе исследования была выявлена взаимосвязь между наличием вагинита у бере-

менной и развитием клинических проявлений хориоамнионита в родах ( $r_s = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ).

Синдром задержки роста плода (СЗРП) отмечался только у 6 (21,4 ± 7,8 %) женщин с преждевременными родами ( $p = 0,03$ ). СЗРП связан с наличием в последе инволютивно-дистрофических изменений и нарушений созревания ворсин ( $r_s = 0,37$  и  $r_s = 0,51$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Безводный промежуток длительностью свыше 6 часов отмечался у 18 (64,3 ± 9,1 %) рожениц основной группы и у 1 (5 ± 4,8 %) в контрольной. Увеличение длительности безводного промежутка было ассоциировано с развитием воспалительных изменений в плаценте, таких как мембранит ( $r_s = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ) и омфаловаскулит ( $r_s = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ) и развитием пневмонии у новорожденного ( $r_s = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ).

В основной группе 12 (53,6 ± 9,4 %) женщин были родоразрешены через естественные родовые пути, 12 (46,4 ± 9,4 %) — путем операции кесарево сечение. Показаниями к оперативному родоразрешению были неправильные положения плода, гипоксия плода в стадии субкомпенсации, оперированная матка при сомнениях в состоятельности послеоперационного рубца.

В контрольной группе 18 (90 ± 6,7 %) женщин рожали через естественные родовые пути, 2 (10 ± 6,7 %) женщины были родоразрешены путем операции кесарево сечение по поводу тазового предлежания плода предполагаемой массой более 3600 г и острой гипоксии плода.

Септические состояния у новорожденных было связано с наличием у матери клинических признаков хориоамнионита ( $r_s = 0,50$ ,  $p < 0,05$ ). Развитие пневмонии у детей ассоциировано с наличием в последе мембранита, омфаловаскулита и инволютивно-дистрофических изменений ( $r_s = 0,31$ ,  $r_s = 0,39$  и  $r_s = 0,53$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

При проведении ультразвукового исследования в скрининговые сроки (10–12, 20–22 и 26–28 недель) не было выявлено патологических изменений со стороны плода и плаценты. При исследовании в сроке 32–34 недели беременности у 5 (17,9 ± 7,2 %) женщин основной группы был выявлен синдром задержки роста плода 1 степени и у 1 (3,6 ± 3,5 %) — 2 степени. Это говорит о том, что ультразвуковой метод исследования состояний плаценты и плода не обладает прогностической значимостью, фиксируя лишь свершившиеся изменения.

Низкий показатель плацентарно-плодового коэффициента (ППК), свидетельствующий о гипоплазии плаценты, статистически значимо чаще отмечался у недоношенных детей — 0,11 (0,1; 0,12) по сравнению с детьми, рожденными в срок — 0,15 (0,14; 0,16) ( $Z = -5,66$ ,  $p = 0,0001$ ). Гипоплазия плаценты показывает истощение ее приспособительного потенциала в присутствии инфекции и на фоне имеющегося неблагоприятного преморбидного фона.

При морфологическом исследовании плацент воспалительные изменения различной степени выраженности наблюдались во всех образцах (рисунок 1). Виллузит был выявлен у 21 (75 ± 8,2 %) женщины с преждевременными родами и у 15 (75 ± 9,7 %) женщин со срочными родами. Омфаловаскулит статистически значимо чаще наблюдался у женщин основной группы ( $p = 0,04$ ): его признаки отмечались в 10 (35,7 ± 9,1 %) образцах последов группы с преждевременными родами и в 2 (10 ± 6,7 %) контрольной группы. Признаки мембранита

были выявлены у 10 (35,7 ± 9,1 %) женщин основной группы и у 3 (15 ± 7,9 %) женщин со срочными родами, но различие статистически не значимо. Во всех случаях омфаловаскулит сочетался с мембранитом, что, возможно, подтверждает восходящий путь инфицирования плаценты и плода.

Наличие в последе мембранита, омфаловаскулита и наличие инволютивно-дистрофических изменений ( $r_s = 0,53$ ,  $r_s = 0,52$  и  $r_s = 0,40$  соответственно,  $p < 0,05$ ) было связано с развитием клинических проявлений хориоамнионита в родах.

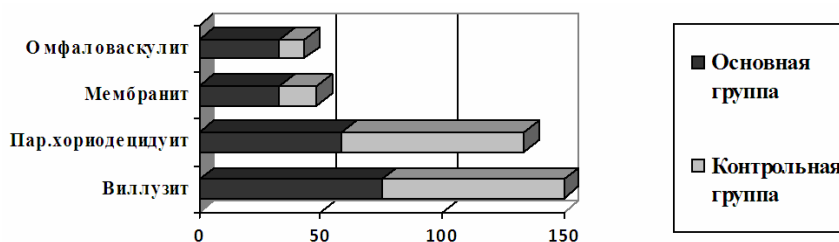


Рисунок 1 — Воспалительные изменения в последах

В последах женщин с преждевременными родами статистически значимо реже встречаются компенсаторно-приспособительные реакции (у 3 (10,7 ± 5,8 %) женщин основной группы по сравнению с 18 (90,0 ± 6,7 %) контрольной,  $p = 0,00001$ ) и статистически значимо чаще инволютивно-дистрофические изменения (у 22 (78,6 ± 7,8 %) в группе с преждевременными родами против 1 (5 ± 4,8 %) в группе со

срочными родами,  $p = 0,00001$ ), расстройства кровообращения (у 16 (57,1 ± 9,4 %) в основной группе по сравнению с 2 (10,0 ± 6,7 %) в контрольной,  $p = 0,0009$ ) и диссоциации ворсин (у 9 (32,1 ± 8,8 %) в группе с преждевременными родами против 1 (5 ± 4,8 %) в группе со срочными родами,  $p = 0,02$ ). Частота выявления различных изменений в плаценте представлена на рисунке 2.

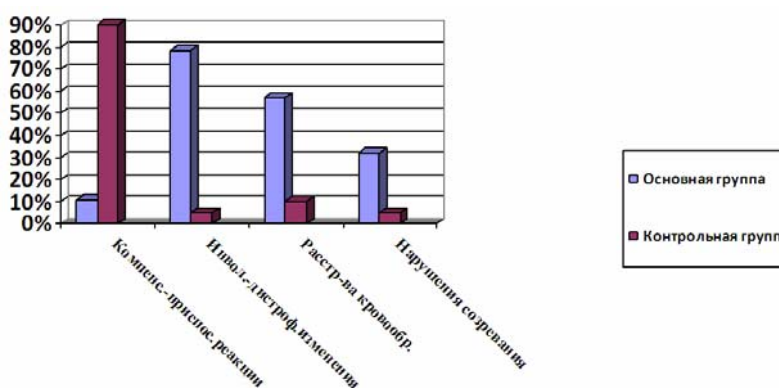


Рисунок 2 — Частота выявления морфологических изменений в плаценте

Еще одной особенностью последов женщин с преждевременными родами, чьи дети родились с низкой массой тела к сроку гестации, является отсутствие компенсаторно-приспособительных реакций и наличие инволютивно-дистрофических изменений и признаков нарушения созревания ворсин.

**Заключение**

Наличие у беременных воспалительных заболеваний нижних отделов половой системы

и мочевыводящих путей способствует развитию в ткани плаценты мембранита ( $r_s = 0,42$  и  $r_s = 0,31$  соответственно,  $p < 0,05$ ) и омфаловаскулита ( $r_s = 0,45$  и  $r_s = 0,35$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Синдром задержки роста плода связан с наличием в последе инволютивно-дистрофических изменений и диссоциацией ворсин ( $r_s = 0,37$  и  $r_s = 0,51$  соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом в последах отсутствуют компенсаторно-приспособительных реакций и выражены инволютив-

но-дистрофических изменения и признаки нарушения созревания ворсин.

Увеличение длительности безводного промежутка ассоциировано с развитием мембранита, омфаловаскулита и пневмонии у новорожденного ( $r_s = 0,36$ ,  $r_s = 0,41$ ,  $r_s = 0,57$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Низкие показатели плацентарно-плодового коэффициента статистически значимо чаще отмечаются у недоношенных детей — ,11 (0,1; 0,12) ( $Z = -5,66$ ,  $p = 0,0001$ ).

При морфологическом исследовании плацент воспалительные изменения различной степени выраженности наблюдались во всех последах. Омфаловаскулит статистически значимо чаще ( $p = 0,04$ ) наблюдался у женщин с преждевременными родами и во всех случаях сочетается с наличием мембранита.

Наличие в последе мембранита, омфаловаскулита и наличие инволютивно-дистрофических изменений связано с развитием клинических проявлений хориамнионита и пневмонии у новорожденного ( $r_s = 0,53$ ,  $r_s = 0,52$ , и  $r_s = 0,40$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

В последах женщин с преждевременными родами статистически значимо реже встреча-

ются компенсаторно-приспособительные реакции ( $p = 0,00001$ ) и статистически значимо чаще инволютивно-дистрофические изменения ( $p = 0,00001$ ), расстройства кровообращения ( $p = 0,0009$ ) и диссоциации ворсин ( $p = 0,02$ ).

#### **Вывод**

Особенностью морфологического строения последов у женщин с преждевременными родами является более частое выявление воспалительных изменений, признаков нарушения созревания ворсин и инволютивно-дистрофических изменений и отсутствие компенсаторно-приспособительных реакций.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Камлюк, А. М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему / А. М. Камлюк // Репродуктивное здоровье. — 2010. — № 4. — С. 15–21.
2. Stein, W. Zervixinsuffizienz / W. Stein, T. Hawighorst, G. Emons // Frauenheilkunde up2date. — 2010. — Aufgabe 6. — S. 399–411.
3. Айламазян, Э. К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности / Э. К. Айламазян, О. В. Павлов, С. А. Сельков // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 2. — С. 9–11.
4. Bernirschke, K. Pathology of human placenta / K. Bernirschke, P. Kaufmann, R. Baergen. — China, Springer Science, 2006. — 1050 p.
5. Глуховец, Б. И. Патология последа. Монография / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. — СПб.: ГРААЛЬ, 2002. — 448 с.

Поступила 04.07.2012

УДК 616.155.392.8-036.11-053.2-071-074/-078

### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВТОРИЧНОГО И DE NOVO ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ**

**И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, Н. П. Литвинко, О. В. Алейникова**

**Республиканский научно-практический центр детской онкологии,  
гематологии и иммунологии, г. Минск**

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

Вторичные лейкозы у детей в большинстве случаев представлены острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), индуцированным химио- и (или) лучевой терапией, другими химическими мутагенами после терапии злокачественного новообразования (ЗН) или приобретенной апластической анемии (ПАА). Целью данного исследования стало изучение клинико-лабораторных особенностей вторичного ОМЛ. В исследование были включены 9 пациентов со вторичным ОМЛ и 128 пациентов с *de novo* ОМЛ.

Вторичный ОМ чаще регистрировался у девочек. Наибольший процент заболевших наблюдался в возрастной категории от 3 до 10 лет (медиана возраста 11,5 года), наиболее часто регистрируемой морфологией была М1–М2, однако статистически значимых различий с *de novo* ОМЛ не выявлено ( $p > 0,05$ ). При сравнении клинических проявлений достоверных различий не выявлено ( $p > 0,5$ ). При этом патология хромосомы 7 встречалась при вторичном ОМЛ достоверно чаще ( $p \leq 0,01$ ).

**Ключевые слова:** дети, вторичный острый миелоидный лейкоз.

### **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF SECONDARY AND DE NOVO ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN**

**I. P. Romashevskaya, N. N. Savva, N. P. Litvinko, O. V. Aleinikova**

**Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk  
Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

Secondary leukemias in children in most cases are acute myeloid leukemia (AML) cases induced by chemotherapy and/or radiotherapy and by other chemical mutagens after treatment of malignant neoplasms (MN) or acquired aplastic anemia (AAA). The purpose of this study was to evaluate the clinical and laboratory features of secondary AML. The study included 9 patients with secondary AML and 128 patients with *de novo* AML.

The girls revealed secondary AML more often. The largest percentage of secondary AML cases was observed in the age group from 3 to 10 (age median: 11.5), the most frequently registered morphology was M1-M2, but statistically significant differences with *de novo* AML were not found ( $p > 0,05$ ). When comparing the clinical manifestations, no significant differences were detected ( $p > 0,5$ ). Meanwhile, the pathology of chromosome 7 with secondary AML was significantly the most prevalent ( $p \leq 0,01$ ).

**Key words:** children, secondary acute myeloid leukemia.

### **Введение**

Острые лейкозы являются самыми частыми злокачественными заболеваниями у детей, и доля острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) составляет 15–20 % от всех детских лейкозов. Вторичные лейкозы у детей в большинстве случаев представлены ОМЛ, индуцированным цитостатиками, радиацией и другими химическими мутагенами после терапии злокачественного новообразования (ЗН) или приобретенной апластической анемии (ПАА). В научных публикациях данные по частоте вторичного ОМЛ варьируют от 1 % у детей до 27 % у взрослых [1, 2]. Кумулятивный риск развития вторичного ОМЛ составляет 2 % через 15 лет после терапии ЗН и 15 % в течение 5 лет — после терапии ПАА [3]. Риск развития вторичного ОМЛ зависит от предшествующего заболевания и его терапии, при этом он максимально высок при генетически детерминированной предрасположенности к развитию первично-множественных и вторичных опухолей [4]. Развитие ОМЛ после цитотоксической терапии впервые было описано у больных лимфомой Ходжкина, представляющих наиболее изученную когорту в плане риска развития вторичного ОМЛ. Известно, что у больных лимфомой Ходжкина риск развития вторичного ОМЛ в 10–80 раз выше, чем в обычной популяции, он начинает расти через 2 года после окончания терапии и достигает максимума через 5–9 лет. В детском возрасте вторичный ОМЛ наиболее часто возникает после лечения острого лимфобластного лейкоза [5–7].

### **Цель работы**

Изучить клинико-лабораторные особенности вторичного ОМЛ у детей в сравнении с *de novo* ОМЛ.

### **Материал и методы**

В исследование были включены 9 пациентов со вторичным ОМЛ, развившемся после терапии ЗН или ПАА в детском возрасте, и 128 пациентов с *de novo* ОМЛ в возрасте до 18 лет включительно. Диагноз ОМЛ устанавливали на основании обнаружения 20 % и более бластных миелоидных клеток в аспирате костного мозга. Морфологическая линейная принадлежность бластных клеток оценивалась с использованием критериев франко-американо-британской (FAB) классификации. Цитохимическое исследование включало реакции на

миелопероксидазу, липиды, гликоген, неспецифическую эстеразу. Иммунологическая линейная принадлежность бластных клеток костного мозга определялась методом проточной цитофлуориметрии. Хромосомный анализ лейкоцитарных клеток проводили на метафазных пластинках. Молекулярно-генетическое исследование для выявления химерных онкогенов (*SIL/TAL*, *PBX/E2A*, *MLL/AF4*, *AML1/ETO*, *BCR/ABL p210*, *p190*, *MLL1/ENL*) проводили методом мультиплексной ПЦР на биочипах. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) устанавливали на основании обнаружения бластных клеток в препарате цереброспинальной жидкости и/или при симптомах поражения черепно-мозговых или других нервов. Хлоромами считались экстрамедуллярные очаги поражения (кроме печени и селезенки). Стратификация на группы риска проводилась в соответствии с дизайном протокола ОМЛ-ММ-2000/2006, и пациенты с М3 вариантом *de novo* ОМЛ в дальнейшее исследование не включались. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения «Statistica», 6.0 с использованием методов непараметрической статистики. Достоверность различий между исследуемыми группами исчислялась по методу Манна-Уитни,  $\chi^2$ , точного теста Фишера. Оценивался уровень значимости  $p$ , различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### **Результаты исследования и обсуждение**

В группе вторичного ОМЛ отмечалось преобладание девочек (соотношение м/д составило 0,5), а в группе пациентов с *de novo* ОМЛ — мальчиков (соотношение м/д составило 1,37), статистически значимых различий не выявлено,  $p = 0,28$ . При сравнении возрастных характеристик установлено преобладание пациентов в возрастной категории от 3 до 10 лет при вторичном ОМЛ, в сравнении с *de novo* ОМЛ статистически незначимое (таблица 1). Медиана возраста при вторичном ОМЛ составила 9,7 года (от 6,3 до 20,9 года) против 10,9 года (от 0,02 до 18,7 года) при *de novo* ОМЛ ( $p > 0,5$ ).

При сравнении клинических проявлений достоверных различий не выявлено ( $p > 0,5$ ). По морфологической характеристике не выявлено преобладания каких-либо FAB-вариантов при *de novo* ОМЛ в сравнении с вторичным ОМЛ (таблица 2).

Таблица 1 — Поло-возрастная характеристика пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
Всего пациентов	9	100	128	100	
Пол:					
— мальчики	3	33,3	74	57,8	0,28
— девочки	6	66,7	54	42,2	
Возраст:					
— до года	0	0	7	5,5	0,95
— >1 и ≤3	0	0	14	10,9	0,63
— >3 и ≤10	5	55,6	33	25,8	0,12
— >10 и ≤15	1	11,1	43	33,6	0,23
— >15	3	33,3	31	24,2	0,54

Таблица 2 — Клинико-морфологическая характеристика пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
Всего пациентов	9	100	128	100	
Поражение ЦНС	1	11,1	5	3,9	0,86
Хлоромный рост	0	0	9	7,0	0,90
Гепатомегалия ≥ 3 см	4	44,4	41	32,0	0,69
Спленомегалия ≥ 3 см	3	33,3	24	18,8	0,53
Морфология					
M0	1	11,1	5	3,9	0,86
M1	3	33,3	27	21,1	0,66
M2	3	33,3	37	24,2	0,92
M3	0	0	26	20,3	0,29
M4	1	11,1	16	12,5	0,69
M5	1	11,1	13	10,2	0,63
M6	0	0	3	2,3	0,47
MХ*	0	0	1	0,9	0,79
M1–M2	6	66,7	64	50,0	0,53
M4–M5	2	22,2	29	22,7	0,70

\* ОМЛ без дополнительных уточнений

При сравнении лабораторных показателей периферической крови не выявлены статистически значимые различия по количеству лейкоцитов, тромбоцитов и уровню гемоглобина ( $p > 0,4$ ) (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели периферической крови у пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ (n = 9)	<i>De novo</i> ОМЛ (n = 128)	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, медиана (разброс)	3,5 (1,3–300)	12,6 (0,6–292)	0,42
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, медиана (разброс)	76 (27–263)	39,5 (1–888)	0,45
Гемоглобин, г/л, медиана (разброс)	87 (75–120)	88 (42–151)	0,95

В этих группах нами изучены генетические особенности. К сожалению, генетический анализ был проведен только у 7 пациентов в группе вторичного ОМЛ (таблица 4). При сравнении обнаружено статистически значимое ( $p=0,002$ ) превышение выявления моносомии 7 при вторичном ОМЛ (42,9 %) в сравнении с *de novo* ОМЛ (4,7 %). При вторичном ОМЛ встретился один случай редкой хромосомной aberrации —  $\text{del}(7q)(q22q34)$ .

Таблица 4 — Сравнительный анализ распределения хромосомных aberrаций у пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ

Хромосомные aberrации/химерные онкогены	Вторичный ОМЛ		Общая группа <i>de novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
Всего	7	100	128	100	
Нормальный кариотип 46XY/46XX	2	28,6	24	18,7	0,88
t(8; 21) ( <i>AML1/ETO</i> )	0	0	21	16,4	0,53
inv(16)/t(16; 16) ( <i>CBFB/MYH11</i> )	0	0	5	3,9	0,62

Окончание таблицы 4

Хромосомные aberrации/химерные онкогены	Вторичный ОМЛ		Общая группа <i>de novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
t (9;11) ( <i>MLL/AF9</i> )	1	14,3	11	8,6	0,87
11q23 (кроме t(9;11)) ( <i>MLL</i> аномалии)	0	0	14	10,9	0,77
Патология хромосомы 7	4		6		<0,0001
Моносомия 7	3	42,9	6	4,7	0,002
del(7q)(q22q34)	1	14,3	0	0	0,06
Трисомия 8	0	0	14	10,9	0,77
t(15;17) ( <i>PML/RAR<math>\alpha</math></i> )	0	0	24	18,7	0,45
Комплексные	0	0	20	15,6	0,56

Вторичный ОМЛ можно разделить на две группы. Первая — это М1-М2 лейкозы по морфологии, в большинстве случаев характеризующиеся повреждением хромосом 5 и (или) 7 и развивающиеся в течение 3–7 лет после воздействия алкилирующих агентов или лучевой терапии, часто после предшествующей фазы миелодиспластического синдрома. Вторая группа — М4–М5 лейкозы, возникающие через 2–3 года после воздействия и ассоциирующиеся во многих случаях с транслокацией длинного плеча хромосомы 11 (11q23) и использованием ингибиторов топоизомеразы II [4]. В нашем исследовании только 1 пациент получал предшествующую противоопухолевую терапию с изо-

лированным использованием ингибиторов топоизомеразы II, все остальные — в комбинации с алкилирующими агентами и (или) ЛТ, при этом вышеуказанная закономерность четко не прослеживалась. Среди пациентов, у которых вторичный ОМЛ развился после терапии с использованием алкилирующих препаратов в сочетании с ингибиторами топоизомеразы II (n = 2), у 1 больного была выявлена транслокация t (9; 11) с аномалией региона 11q23 и у 1 — моносомия 7. После иммуносупрессивной терапии по поводу ПАА у всех 3 больных были зарегистрированы аномалии с вовлечением хромосомы 7 (моносомия 7 — у 2 пациентов, делеция 7q — у 1) (таблица 5).

Таблица 5 — Сравнительный анализ распределения хромосомных aberrаций у пациентов со вторичным ОМЛ

Хромосомные aberrации/химерные онкогены	После ЗН	После ПАА	p*
Всего	4	3	
Патология хромосомы 7	1	3	0,14
t (9; 11) ( <i>MLL/AF9</i> )	1	0	1,00
Нормальный кариотип 46XY/46XX	2	0	0,40

\* точный тест Фишера

В дальнейшее исследование были включены 8 пациентов со вторичным ОМЛ и 103 пациента с *de novo* ОМЛ, стратифицированные по группам риска согласно протоколу терапии ОМЛ-ММ-2000/2006 в период 2000–2008 гг. 1 пациент из 9 со вторичным ОМЛ получал терапию по другому протоколу, равно как и 25 пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом из 128 с *de*

*novo* ОМЛ. Все 8 пациентов со вторичным ОМЛ и 40 пациентов с *de novo* ОМЛ были включены в группу высокого риска. Структура пациентов с ОМЛ по группам риска представлена в таблице 6. Дальнейшее изучение клинико-лабораторных особенностей вторичного ОМЛ проводилось в ракурсе сравнения с *de novo* ОМЛ высокого риска, как наиболее однородных групп.

Таблица 6 — Структура пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ по группам риска

Группа риска	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ	
	n	%	n	%
Всего	8	100	103	100
Благоприятный прогноз	0	0	26	25,2
Промежуточный прогноз	0	0	37	35,9
Высокий риск	8	100	40	38,8

При сравнении клинико-лабораторных данных статистически значимых различий в группах вторичного ОМЛ и высокого риска *de novo* ОМЛ не было выявлено ( $p > 0,05$ ) по следующим показателям: поло-возрастным, клинической манифеста-

ции заболевания, морфологической характеристике (таблицы 7 и 8). Медиана возраста при вторичном ОМЛ составила 11,5 года (от 6,3 до 20,9 года) против 7,7 года (от 0,02 до 18,7 года) при *de novo* ОМЛ в группе высокого риска ( $p > 0,5$ ).

Таблица 7 — Поло-возрастная характеристика пациентов со вторичным ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ высокого риска		p
	n	%	n	%	
Всего пациентов	8	100	40	100	
Пол:					
— мальчики	3	37,5	24	60	0,24
— девочки	5	62,5	16	40	
Возраст:					
— до года	0	0	5	12,5	0,29
— >1 и ≤3	0	0	8	20	0,17
— > 3 и ≤ 10	4	50	9	22,5	0,11
— > 10 и ≤ 15	2	25	9	22,5	0,88
— > 15	2	25	9	22,5	0,88

Таблица 8 — Клинико-морфологическая характеристика пациентов со вторичным ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ высокого риска		p
	n	%	n	%	
Всего пациентов	8	100	40	100	
Поражение ЦНС	1	12,5	3	7,5	0,64
Хлоромный рост	0	0	3	7,5	0,42
Гепатомегалия ≥ 3 см	4	50	16	40	0,60
Спленомегалия ≥ 3 см	3	37,5	14	35	0,89
Морфология					
M0	0	0	3	7,5	0,42
M1	3	37,5	12	30	0,68
M2	3	37,5	7	17,5	0,20
M4	1	12,5	8	20	0,62
M5	1	12,5	7	17,5	0,73
M6	0	0	3	7,5	0,42

Следует отметить, что у пациентов, у которых вторичный ОМЛ развился после перенесенного ЗН, наиболее часто встречались M1- и M2-варианты (4 случая из 6), а в случае возникновения вторичного ОМЛ после ПАА преобладал M1-вариант (2 случая из 3).

Также не выявлено статистически значимых различий при сравнении лабораторных показателей периферической крови в этих группах (таблица 9).

С середины 70-х годов прошлого столетия, когда впервые были описаны цитогенетические изменения при вторичном ОМЛ, исследованиям в этом направлении уделяют большое внимание [6–10]. По данным литературных источников, для вторичного ОМЛ наиболее характерны комплексные нарушения кариотипа и гипоплоидия, а также достоверно чаще встречаются такие цитогенети-

ческие поломки, как моносомия 5 и 7, делеция 7q, абберации, вовлекающие 17p, моносомия 18. В качестве поломок, характерных для вторичного ОМЛ, описаны t (1; 3), t (9; 11), t (11; 19), а также транслокации, вовлекающие 11q23. При этом моносомия 7 и (или) комплексные цитогенетические абберации определяют большинство смертей, связанных с вторичным ОМЛ [11, 12]. Наши данные абсолютно коррелируют с имеющимися в литературных источниках. При анализе распределения хромосомных аббераций обнаружено статистически значимое преобладание патологии хромосомы 7 при вторичном ОМЛ (57,14 %),  $p = 0,01$ . В группе высокого риска *de novo* ОМЛ в 35 % случаев была отмечена абберация 11q23 ( $p = 0,06$ ) и в 37,5 % — комплексные хромосомные абберации ( $p = 0,05$ ) (таблица 10).

Таблица 9 — Показатели периферической крови у пациентов со вторичным ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ (n = 8)	<i>De novo</i> ОМЛ высокого риска (n = 40)	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, медиана (разброс)	3,25 (1,3–300)	12,5 (0,6–202)	0,14
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, медиана (разброс)	64 (27–263)	46,5 (1–390)	0,31
Гемоглобин, г/л, медиана (разброс)	86,5 (75–120)	90 (60–131)	0,82

Таблица 10 — Сравнительный анализ распределения хромосомных аберраций у пациентов со вторичным ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Хромосомные аберрации	Вторичный ОМЛ		Группа высокого риска <i>de novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
Всего	7	100	40	100	
Нормальный кариотип 46XY/46XX	2	28,57	4	10	0,17
t (9; 11)	1	14,29	3	7,5	0,55
11q23 (кроме t (9; 11)) ( <i>MLL</i> аномалии)	0	0	14	35	0,06
del (5)/-5	0	0	5	12,5	0,32
Патология хромосомы 7	4	57,14	6	15	0,01
Моносомия 7	3	42,86	6	15	0,08
del(7q)(q22q34)	1	14,29	0	0	0,02
Трисомия 8	0	0	4	10	0,38
Комплексные	0	0	15	37,5	0,05

### Заключение

При сравнении клинико-лабораторных характеристик вторичного ОМЛ с *de novo* ОМЛ высокого риска, как наиболее однородных групп, полученные нами результаты позволяют сделать следующее заключение. Вторичный ОМЛ чаще регистрировался у девочек, в то время как в группе *de novo* ОМЛ высокого риска преобладали мальчики, но статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,24$ ). Наибольший процент заболевших вторичным ОМЛ наблюдался в возрастной категории от 3 до 10 лет, и в сравнении с группой высокого риска *de novo* ОМЛ в этом отношении также не выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,11$ ). Медиана возраста при вторичном ОМЛ составила 11,5 года против 7,7 года в группе *de novo* ОМЛ ( $p > 0,5$ ). По морфологии бластных клеток в сравниваемых группах достоверных различий не выявлено ( $p > 0,2$ ), но у большинства больных вторичным ОМЛ наблюдались M1–M2-варианты. При сравнении лабораторных показателей периферической крови выявлены более высокие значения уровня лейкоцитов в группе высокого риска *de novo* ОМЛ ( $p = 0,14$ ). Также не выявлено достоверных различий по количеству тромбоцитов и уровню гемоглобина ( $p > 0,3$ ). При анализе распределения хромосомных аберраций обнаружено статистически значимое преобладание патологии хромосомы 7 в случае вторичного ОМЛ при сравнении с общей группой *de novo* ОМЛ ( $p < 0,0001$ ) и группой высокого риска *de novo* ОМЛ ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, полученные нами результаты подчеркивают важность изучения цитогенети-

ческих характеристик вторичного ОМЛ, поскольку именно они признаны решающими прогностическими факторами.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The incidence of secondary leukemias / G. Leone [et al.] // *Haematologica*. — 1999. — Vol. 84. — P. 937–945.
2. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation / D. Barnard [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 427–434.
3. Bhatia, C. Second cancers in survivors of childhood cancer / C. Bhatia, C. Sklar // *Nat. Rev. Cancer*. — 2002. — № 2. — P. 124–132.
4. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence / G. Leone [et al.] // *Haematologica*. — 2007. — Vol. 92(10). — P. 1389–1398.
5. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 7936–7941.
6. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and *de novo* adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1974–2001 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001 / N. Mauritzson [et al.] // *Leukemia*. — 2002. — Vol. 16. — P. 2366–2378.
7. Pedersen-Bjergaard, J. The balanced and unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation / J. Pedersen-Bjergaard, J. D. Rowley // *Blood*. — 1994. — Vol. 83. — P. 2780–2786.
8. Pedersen-Bjergaard, J. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II / J. Pedersen-Bjergaard, P. Phillip // *Blood*. — 1991. — Vol. 78. — P. 1147–1148.
9. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting at DNA-topoisomerase II / H. J. Gill Super [et al.] // *Blood*. — 1993. — Vol. 82. — P. 3705–3711.
10. Pedersen-Bjergaard, J. Two different classes of therapy-related and *de novo* acute myeloid leukemia? / J. Pedersen-Bjergaard, P. Phillip // *Cancer Genet Cytogenet.* — 1991. — Vol. 55. — P. 119–124.
11. Risk factors for evolutions of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children / S. Kojima [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 786–790.
12. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia / J. Pedersen-Bjergaard [et al.] // *Leukemia*. — 2008. — Vol. 22. — P. 240–248.

Поступила 08.10.2012



УДК 616.155.392: 616-006.446

**МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК****А. И. Свирновский****Республиканский научно-практический центр трансфузиологии  
и медицинских биотехнологий, г. Минск**

Доклиническая диагностика лекарственной чувствительности опухолевых клеток кроветворной системы способствует назначению адекватной терапии и ее индивидуализации. Прослежены варианты осуществления лабораторных исследований и значение каждого этапа.

Ключевые слова: лейкоз, лекарственные средства, чувствительность клеток *ex vivo*, значение для терапии.

**METHODOLOGY FOR STUDIES OF DRUG SENSITIVITY  
OF LEUKEMIA CELLS****A. I. Svirnovskiy****Republican Research Center for Transfusiology and  
Medical Biotechnology, Minsk**

The preclinical diagnostics for drug sensitivity of malignant blood cells contributes to administration of adequate treatment and its individualization. The scheme of laboratory studies and significance of each stage has been presented in the article.

Key words: leukemia, drugs, cell sensitivity *ex vivo*, significance of treatment.

Назначение адекватной терапии при любых заболеваниях определяется сегодня не только соответствующей нозологической диагностикой, без которой оно в принципе невозможно, но и использованием ряда диагностических процедур на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, что в совокупности дает представление о степени нарушения специфической функции пораженного органа и дискоординации взаимодействия различных защитных систем организма. Помимо диагностического значения особый прогностический и терапевтический смысл приобретает возможность выполнения относительно неинвазивных исследований для выделения объектов из организма, анализ которых *ex vivo* позволяет осуществить выбор индивидуализированной терапии и предсказать ответ на нее даже при учете возможных различий в ответе опухолевых клеток на лекарственные средства в организме и вне его.

При опухолевых заболеваниях кроветворной ткани такая возможность является вполне реальной в случае выделения из организма патологических клеток, которые составляют морфологический субстрат заболевания, для определения их чувствительности к противоопухолевым препаратам до назначения пациенту лечения. Если впервые чувствительность опухолевых клеток к лекарственным препаратам определили более полувека назад, то интенсивное использование этого метода в клинических целях началось гораздо позже [1–5].

Однако в настоящее время применение чувствительность-адаптированной терапии лейкозов не регламентировано соответствующими документами, хотя она имеет ряд преимуществ перед успешно используемой риск-адаптированной терапией, в основе которой лежит оценка ряда молекулярно-генетических и фенотипических свойств клеток. Определение мутаций, хромосомных aberrаций или экспрессии даже многих генов, несмотря на показанную эффективность такого подхода, однозначно не прогнозирует чувствительность к конкретным противоопухолевым препаратам у каждого пациента [6, 7]. Действительно, в рамках доказательной медицины уже накопилось достаточно фактического материала, который свидетельствует о возможности персонификации терапии лейкозов без нарушения требований доказательной медицины. Терапия, основанная на доклиническом определении с помощью цитометрического метода непосредственно лекарственной чувствительности клеток, обеспечивает в несколько раз больший терапевтический ответ, чем при назначении терапии без учета ответа клеток на препараты *in vitro* [8–13].

В связи с этим назрела необходимость разработки многоэтапной методологии проведения доклинической диагностики лекарственной чувствительности лейкозных клеток. Лабораторное обеспечение персонифицированной терапии, особенно если учесть необходимость многократного определения лекарственной чувствительности лейкозных клеток у ка-

жлого пациента, связано с разработкой для клинической практики, с одной стороны, мало затратных в экономическом и производственном отношениях методов, а с другой, — эффективных по информативности и доступности для клинико-диагностической лаборатории методов.

На 1-м этапе можно провести скрининг лекарственной чувствительности лейкозных клеток, используя для этой цели разработанный в рамках выполнения инновационного проекта набор реагентов (РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, кафедра гематологии и трансфузиологии БелМАПО, 9-я ГКБ г. Минска) [14]. При этом исследуется чувствительность клеток к одной концентрации, которая близка к терапевтической, целого ряда препаратов (до 24 лекарственных средств, зарегистрированных для использования в Беларуси) после контакта с лекарственными средствами (регистрируется с помощью МТТ-теста по сохранению метаболической активности клеток), что указывает на чувствительность клеток к препаратам. Результаты позволяют определить спектр лекарственной чувствительности лейкозных клеток пациента. При этом появляется возможность судить о перекрестной резистентности клеток к некоторым препаратам. Выполнение первого этапа диагностики лекарственной чувствительности клеток станет при использовании набора доступным для гематологических лабораторий областных больниц.

На 2-м этапе анализируется диапазон концентраций тех препаратов, к которым клетки оказались наиболее чувствительными и (или) включены в протоколы для лечения данного варианта заболевания. Для этого используются 5–6 разведений препаратов в области, близкой к терапевтической концентрации, использованной на первом этапе. При этом по графику путем аппроксимации рассчитывают концентрацию, вызывающую 50 %-ную ингибицию клеток (IC<sub>50</sub>). Вид кривой при построении дозозависимости выживаемости лейкозных клеток может быть использован для оценки целесообразности назначения высокодозной химиотерапии. Это исследование и выполнение следующих этапов требуют участия более специализированной лабораторной службы (исследовательские лаборатории гематологического профиля).

На 3-м этапе диагностируется чувствительность испытуемых клеток к протокольному сочетанию препаратов.

Несмотря на то, что концепция индивидуализации противолейкозной терапии на основе мониторинга лекарственной чувствительности лейкозных клеток, в том числе не только при выборе протокольной терапии, но и в ее

процессе находит все больше сторонников, возможно появление непредвиденных ситуаций.

Действительно, попытки использования персонафицированной терапии могут потребовать от клинициста принятия неординарных решений. Так, например, использование в больших дозах препаратов, к которым клетки *in vitro* оказались чувствительными, не исключает высокой токсичности и по отношению к нормальным тканям организма пациента. Дискутабельными остаются вопросы внесения корректив в протоколы лечения при нечувствительности клеток к одному или нескольким препаратам протокола. Возможно, что в связи с этим некоторые принципы проведения многоцентровых исследований и правила доказательной медицины будут нуждаться в уточнении. Важно правильно оценить перспективные лекарственные воздействия на каждого пациента, причем в различные периоды заболевания и даже вне связи с экспрессией отдельных генов, их мутационным статусом или хромосомными aberrациями, так как характер ответа лейкозных клеток определяется совокупностью ряда их биологических свойств, взаимодействие между которыми ответственно за интегральный ответ клеток на повреждение.

Следует также иметь в виду, что терапия даже адекватными препаратами в течение одного курса может ускорить ранний ответ, но это еще не гарантирует увеличение продолжительности жизни, так как лекарственная нечувствительность может развиваться в течение последующих курсов и ее надо периодически контролировать.

На 4-м этапе можно попробовать подобрать новые эффективные сочетания препаратов (создание перспективных стандартных протоколов или терапия спасения конкретного пациента, нечувствительного к стандартным протоколам).

Определение лекарственной чувствительности лейкозных клеток, находящихся в контакте со стромой (на монослое мезенхимальных клеток), можно рассматривать пока как факультативный этап для составления заключения о лекарственной чувствительности лейкозных клеток в условиях, приближенных к ситуации *in vivo*.

Рисунок 1, на котором показаны этапы исследования, не обязательно отражает их последовательность. Потребность в проведении соответствующего исследования определяется конкретной задачей, хотя скрининговый тест, по-видимому, целесообразно выполнить в самом начале.

Анализируя методологию непосредственного исследования лекарственной чувствительности лейкозных клеток, нельзя забывать, что в перспективе она может быть заменена параллельными детальными молекулярными исследованиями генетического профиля опухолевых и нормальных клеток одного и того

же пациента и установлением эффективности противоопухолевой терапии при наличии совокупности тех или иных мутаций в злокачественных клетках. Несмотря на начало осуществ-

ления таких проектов, вопрос об экономической эффективности терапии, основанной на фармакогенетических исследованиях, остается также предметом исследований.



Рисунок 1 — Исследование лекарственной чувствительности лейкозных клеток *ex vivo*

Представление о чувствительность-адапированной терапии при внедрении ее в теорию и практику клинической лейкологии расширяет возможности персонализированной терапии вследствие доступности выбора адекватных препаратов и их сочетаний. Кроме того, постоянный мониторинг лекарственной чувствительности лейкозных клеток препятствует неадекватному использованию дорогостоящих лекарственных препаратов, которые в случае нечувствительности к ним клеток вызывают лишь неоправданные токсические эффекты. Поэтому желательно диагностировать лекарственную чувствительность лейкозных клеток перед каждым курсом терапии, особенно если клинически появляются стандартные критерии резистентности к терапии или ее высокой токсичности с целью последующей коррекцией терапии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bosanquet, A. G. Novel *ex vivo* analysis of nonclassical, pleiotropic drug resistance and collateral sensitivity induced by therapy provides a rationale for treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia / A. G. Bosanquet, P. B. Bell // *Blood*. — 1996. — Vol. 87, № 5. — P. 1962–1971.
2. *In vitro* cellular drug resistance and prognosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia / G. J. Kaspers [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 90, № 7. — P. 2723–2729.
3. Свирновский, А. И. Биологические свойства лейкозных клеток и клинический фенотип при хроническом лимфоцитарном лейкозе / А. И. Свирновский // *Гематология и трансфузиология*. — 2010. — № 1. — С. 25–32.
4. Анализ чувствительности лейкоэмических клеток к химиопрепаратам при остром лимфобластном лейкозе у детей по

результатам МТТ-теста *ex vivo* / Т. А. Астрелина [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. — 2002. — № 4. — С. 3–7.

5. Шман, Т. В. Связь лекарственной чувствительности и спонтанного апоптоза лейкоэмических клеток с факторами прогноза при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей / Т. В. Шман, Т. А. Углова, В. П. Савицкий // *Гематология и трансфузиология*. — 2002. — Т. 47, № 4. — С. 8–10.

6. ABCB1 and ABCG2 proteins. Their functional activity and gene expression in concert with drug sensitivity of leukemia cells / A. I. Svimovskiy [et al.] // *Hematology*. — 2009. — Vol. 14, № 4. — P. 204–212.

7. Лекарственная чувствительность лимфоцитов при хроническом лимфоцитарном лейкозе и мутационный статус генов вариабельной области тяжелых цепей иммуноглобулинов / А. И. Свирновский [и др.] // *Вестник гематологии*. — 2011. — Т. 7, № 2. — С. 37–38.

8. Bosanquet, A. G. Laboratory tests of cytotoxic drug sensitivity / A. G. Bosanquet // *Biomedical Scientist*. — 2007. — Vol. 51. — P. 432–435.

9. Лекарственная чувствительность лейкозных клеток *ex vivo* и прогнозирование ответа пациентов с ХЛЛ на терапию / А. И. Свирновский [и др.] // *Здравоохранение*. — 2010. — № 3. — С. 57–60.

10. Galderisi, F. Flow cytometric chemosensitivity assay as a predictive tool of early clinical response in acute lymphoblastic leukemia / F. Galderisi // *Pediatric Blood Cancer*. — 2009. — Vol. 53, № 4. — P. 543–550.

11. Kyung, R. J. Relationship between *in vitro* chemosensitivity assessed with MTT assay in clinical outcomes in 103 patients with acute leukemia / R. J. Kyung // *Korean J Lab Med*. — 2007. — Vol. 27, № 2. — P. 89–95.

12. Bosanquet, A. G. Individualized tumor response testing in leukemia and lymphoma / A. G. Bosanquet, P. Nygren, L. M. Weisenthal // In: G. J. Kaspers, eds. *Innovate leukemia and lymphoma therapy*. — New York: Informa Healthcare. — 2008. — P. 23–43.

13. Bosanquet, A. G. Drug cross-resistance and therapy-induced resistance in chronic lymphocytic leukemia by an enhanced method of individualized tumor response testing / A. G. Bosanquet // *British Journal of Hematology*. — 2009. — Vol. 146, № 4. — P. 384–395.

14. Разработка принципов создания диагностического набора для определения лекарственной чувствительности лейкозных клеток / А. И. Свирновский [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2011. — № 3 (29). — С. 94–100.

Поступила 07.09.2012

УДК 575.174.2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТАТУСА МЕТИЛИРОВАНИЯ 11 ГЕНОВ-СУПРЕССОРОВ В ТКАНИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЛИЦ БЕЗ ПАТОЛОГИИ**

**А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, Э. А. Надыров, Е. В. Пестриков,  
О. М. Либуркин, А. А. Задорожнюк, И. Б. Тропашко, А. А. Силина,  
С. М. Мартыненко, А. В. Воропаева**

**Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

С использованием метилспецифической полимеразной цепной реакции проведен сравнительный анализ статуса метилирования промоторных областей 11 различных генов-супрессоров в группах пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, раком предстательной железы и лиц без патологии.

В группе лиц без патологии метилирование практически отсутствовало. В группе пациентов с доброкачественными гиперплазиями предстательной железы в большинстве случаев метилирование отсутствовало либо встречалось только в одном из 11 генов. В 5-ти случаях выявлено метилирование двух и более генов, по которым при дополнительном гистологическом исследовании отмечались морфологические признаки карциномы *in situ*.

В результате сравнительного анализа групп исследования выбраны 5 генов-кандидатов для формирования панели генетических маркеров дифференциальной диагностики патологии предстательной железы.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы, гиперметилирование генов-супрессоров, полимеразная цепная реакция.

**COMPARATIVE ANALYSIS OF METHYLATION STATUS OF SUPPRESSOR GENES IN THE PROSTATE GLAND TISSUE IN PATIENTS WITH BENIGN PATHOLOGY, PROSTATE CANCER AND IN PATIENTS WITHOUT PATHOLOGY**

**A. Silin, V. Martinkov, E. Nadyrov, E. Pestrikov, O. Liburkin, A. Zadorozhnyuk,  
I. Tropashko, A. Silina, S. Martynenko, A. Voropayeva**

**Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel  
Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary**

The comparative analysis of the methylation status of promoter regions of eleven different suppressor genes has been carried out in the groups of patients with benign prostatic hyperplasia, prostate cancer and in patients without pathology with the use of methylation-specific polymerase chain reaction.

The group without pathology revealed no methylation. The group of the patients with benign prostatic hyperplasia in most cases revealed either no methylation or it occurred in only one of the eleven genes. Methylation of two or more genes was found in five cases which in further histological examination showed morphological evidence of *in situ* carcinoma.

As a result of the comparative analysis of the study groups five candidate genes were selected for the genetic markers panel for differential prostate pathology diagnosis.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, hypermethylation of suppressor genes, polymerase chain reaction.

**Введение**

В настоящее время актуальным является поиск новых дополнительных маркеров рака предстательной железы (РПЖ) и создание на их основе высокочувствительной диагностической панели, которая наряду с традиционными методами позволит повысить точность диагноза на ранних стадиях развития злокачественного процесса.

В последнее 10-летие при поиске новых маркеров злокачественных новообразований, включая РПЖ, все большее внимание уделяется молекулярно-генетическим маркерам. Известно несколько десятков генов и их продуктов, которые потенциально вовлечены в разви-

тие РПЖ и могут в той или иной степени рассматриваться в качестве маркеров злокачественного процесса. Особое внимание в настоящее время уделяется эпигенетическим событиям, происходящим в опухолевых клетках, а именно — изменению статуса метилирования ДНК в области промоторов генов-супрессоров. Так называемое сверхметилирование (гиперметилирование) приводит к полной инактивации генов, чьи продукты являются ключевым фактором регуляции клеточной пролиферации и апоптоза. Установлено, что инактивация генов-супрессоров опухоли, ассоциированная с гиперметилированием промоторной области,

является таким же характерным признаком опухолей человека, как и генетические нарушения и служит альтернативным механизмом потери функции генов-супрессоров [1–3].

Как было установлено в ряде исследований, гиперметилирование генов-супрессоров сопровождается такие заболевания, как рак печени, легкого, мочевого пузыря, щитовидной железы [4–7] и злокачественные новообразования ряда других локализаций. К настоящему времени накопилось много данных о фактах гиперметилирования различных генов при раке предстательной железы [8].

Особенностью гиперметилирования является неоднородность его проявления в злокачественных новообразованиях различных локализаций. Так, при одной форме рака ген может быть метилирован в подавляющем большинстве случаев, в то время как при другой форме метилирование данного гена практически отсутствует [8]. При этом показано, что по некоторым генам метилирование наблюдается как в нормальной ткани изучаемого органа, так и при доброкачественных изменениях. Исходя из этого, для создания высокочувствительной диагностической панели генетических маркеров РПЖ необходимо подобрать гены-супрессоры, метилирование которых существенно при РПЖ, но крайне редко встречается либо отсутствует при доброкачественной патологии и в нормальной ткани предстательной железы.

#### **Цель работы**

Проведение сравнительного анализа статуса метилирования 11 различных генов-супрессоров в группах пациентов с РПЖ, доброкачественной патологией и без патологии.

#### **Материалы и методы исследования**

*Группы исследования и пробоподготовка.* Группы исследования доброкачественной патологии и РПЖ были сформированы из пациентов Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», проходивших обследование и лечение в 2010–2012 гг. Материал для исследования в виде ткани предстательной железы, взятой посредством пунк-

ционной биопсии, был получен после подписания пациентом формы информированного согласия. В группу пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) входило 20 человек, средний возраст — 68,9 года. В большинстве случаев ДГПЖ сочеталась с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН). Группу пациентов с РПЖ составили 50 человек. Во всех случаях РПЖ был представлен мелкоацинарной аденокарциномой. Средний возраст пациентов в данной группе составил 72,2 года. Была также сформирована группа сравнения из лиц, не имеющих патологии предстательной железы. Материалом для генетического анализа в группе сравнения являлись аутопсийные образцы ткани предстательной железы 24 мужчин (35 лет и моложе), погибших по различным причинам.

Выделение ДНК из ткани предстательной железы проводилось с использованием набора реагентов Genomic DNA Purification Kit (Fermentas) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Анализ гиперметилирования предусматривает этап модификации ДНК бисульфитным методом. В нашей работе образцы ДНК модифицировали с использованием набора для бисульфитной модификации CpGenome™ Universal DNA Modification Kit (Chemicon) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

*Молекулярно-генетический анализ.* Анализ гиперметилирования промоторных областей генов-супрессоров осуществлялся посредством метилспецифической полимеразной цепной реакции (МС-ПЦР) с последующей детекцией результатов амплификации при помощи агарозного гель-электрофореза. Исследование проводилось по 11 различным генам: RARβ, HIN1, DAPK, GSTP1, APC, Cyclin D2, RASSF1A, p16, E-Cadherin, hMLH1 и BRCA1. Следуя методике МС-ПЦР, для анализа каждого из генов были использованы две пары олигонуклеотидных праймеров — для выявления неметилированной ДНК и для определения метилированной последовательности (таблица 1).

Таблица 1 — Праймеры для анализа гиперметилирования промоторных областей 11 генов и оптимальные условия проведения МС-ПЦР

Ген/ локализация	Название праймера	Последовательность нуклеотидов 5'-3'	Параметры МС-ПЦР	
			MgCl <sub>2</sub> , mM	T <sub>отж.</sub> , °C
RARβ 3p24	RAR-U-F	GGATTGGGATGTTGAGAATGT	2,0	60
	RAR-U-R	CAACCAATCCAACCAAAACAA		
	RAR-M-F	GAACGCGAGCGATTTCGAGT		
	RAR-M-R	GACCAATCCAACCGAACCG		
RASSF1A 3p21.3	PAN-F	GGAGGGAAGGAAGGGTAAG	2,5	54
	PAN-R	CAACTCAATAAACTCAAACCTCC		
	MSP-F	GGGTTTTGCGAGAGCGCG		
	MSP-R	GCTAACAAACGCGAACCG	64	
	USP-F	GGTTTTGTGAGAGTGTGTTTAG	2,5	60
USP-R	CACTAACAAACACAAACCAAAC			

Окончание таблицы 1

Ген/ локализация	Название праймера	Последовательность нуклеотидов 5'-3'	Параметры МС-ПЦР	
			MgCl <sub>2</sub> , mM	T <sub>отж.</sub> , °C
HIN1 1q23.1	HIN-U-F	GGTATGGGTTTTTTATGGTTTGT	2,0	60
	HIN-U-R	CAAAACTTCTTATACCCAATCCTCA		
	HIN-M-F	GGTACGGGTTTTTTACGGTTCGTC		
	HIN-M-R	AACTTCTTATACCCGATCCTCG		
DAPK 9q34.1	DAPUF	GGAGGATAGTTGGATTGAGTTAATGTT	2,5	60
	DAPUR	CAAATCCCTCCCAAACACCAA		
	DAPMF	GGATAGTCGGATCGAGTTAACGTC		
	DAPMR	CCCTCCCAAACGCCGA		
GSTP1 11q13-qter	MS-F	TTCGGGGTGTAGCGGTCGTC	2,5	59
	MS-R	GCCCCAATACTAAATCACGACG		
	UMS-F	GATGTTTGGGGTGTAGTGGTTGTT		
	UMS-K	CCACCCAATACTAAATCACAACA		
Cyclin D2 12p13	D2UM-F	AGAGTATGTGTTAGGGTTGATT	2,5	56
	D2UM-R	ACATCCTCACCAACCCTCCA		
	D2M-F	GGCGGATTTTATCGTAGTCG		
	D2M-R	CTCCACGCTCGATCCTTCG		
hMLH1 3p22.3	H1UM-F	TTTTGATGTAGATGTTTTATTAGGGTTGT	2,5	56
	H1UM-R	ACCACCTCATCATAACTACCCACA		
	H1M-F	ACGTAGACGTTTTATTAGGGTTCGC		
	H1M-R	CCTCATCGTAACTACCCGCG		
APC 5q21-q22	APCUM-F	GTGTTTTATTGTGGAGTGTGGGTT	2,5	61
	APCUM-R	CCAATCAACAACCTCCCAACA		
	APCM-F	TATTGCGGAGTGCGGGTC		
	APCM-R	TCGACGAACTCCCGCGA		
p16 9p21	p16UM-F	TTATTAGAGGGTGGGGTGGATTGT	2,5	59
	p16UM-R	CAACCCCAAACACAAACCATAA		
	p16M-F	TTATTAGAGGGTGGGGCGGATCGC		
	p16M-R	GACCCCGAACC GCGACCGTAA		
E-Cadherin 16q22.1	CDH1-UF	TAATTTTAGGTTAGAGGGTTATTGT	2,5	56
	CDH1-UR	CACAACCAATCAACAACACA		
	CDH1-MF	TTAGGTTAGAGGGTTATCGCGT		
	CDH1-MR	ТААСТАААААТТСАСТАССГАС		
BRCA1 17q21	BRCAUM-F	GGTTAATTTAGAGTTTTGAGAGATG	2,5	61
	BRCAUM-R	TCAACAAACTCACACCACACAATCA		64
	BRCAM-F	GGTTAATTTAGAGTTTCGAGAGACG		
	BRCAM-R	TCAACGAACTCACCCGCGCAATCG		

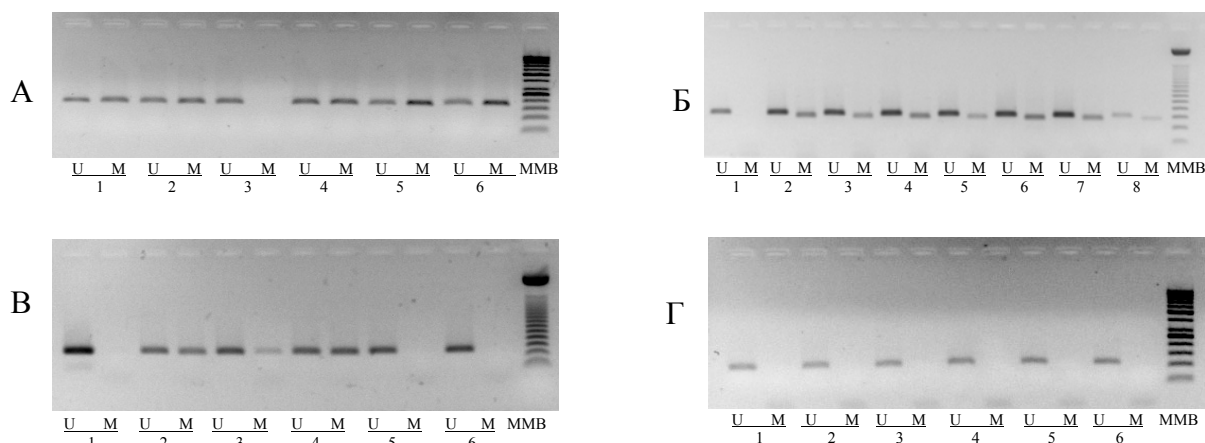
Состав реакционной смеси для проведения МС-ПЦР в нашей работе был следующим: 2,5 мкл 10x Hot Start ПЦР буфер (200 мМ Трис-НСl рН 8,3, 200 мМ КСl, 50мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 1 мкл 10 мМ смеси dNTP (Fermentas), 0,1 мкл каждого 100 мкМ праймера, 2,0-2,5 мкл 25мМ MgCl<sub>2</sub> (таблица 1), 0,1 мкл Hot Start Taq-полимеразы (5ед./мкл) (Fermentas), 1 мкл образца модифицированной ДНК, вода ПЦР-качества до объема 25 мкл. Для ПЦР используются специальные пробирки объемом 0,2 мл.

Общая схема программы для амплификатора выглядит следующим образом: начальная денатурация — 4 мин. при 95 °С, затем 40 циклов 30-секундной денатурации при 94 °С, отжиг праймеров — 30 с при температуре 54–64 °С (таблица 1) и элонгация 30 с при 72 °С. В завершении — финальная элонгация 5 мин. при 72 °С и охлаждение до 4 °С. Реакцию амплификации осуществляли в приборе GeneAmp 2400 PCR System (Perkin-Elmer).

Анализ продуктов МС-ПЦР осуществлялся посредством агарозного гель-электрофореза и окраской бромистым этидием в камере SE-2 (Helicon) с источником питания Эльф-4 (ДНК-технология). Примеры электрофоретической детекции гиперметилирования представлены на рисунке 1 (инвертированное изображение).

#### Результаты и обсуждение

В результате молекулярно-генетического анализа группы лиц без патологии предстательной железы установлено, что в подавляющем большинстве случаев метилирование промоторных областей исследуемых генов-супрессоров отсутствовало. Единичные случаи метилирования отмечены для генов RARβ, APC, HIN1 и BRCA1. При этом метилирование наблюдалось только по какому-либо 1 из 11 проанализированных генов (таблица 2).



**Рисунок 1** — Результат электрофоретической детекции продуктов МС-ПЦР по генам RASSF1A (А), RARβ (Б), HIN1 (В) и DAPK (Г). U — результат амплификации неметилированной ДНК, М — результат амплификации метилированной ДНК, ММВ — маркер молекулярного веса

**Таблица 2** — Результаты анализа гиперметилирования 11 генов-супрессоров в группе пациентов без патологии предстательной железы

№ п/п	ID	RARβ	DAPK	GSTP1	APC	Cyclin D2	hMLH1	HIN1	RASSF1A	p16	E-Cadherin	BRCA1
1	PA01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	PA02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	PA03	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
4	PA04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	PA05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	PA06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	PA07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	PA08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	PA09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
10	PA10	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	PA11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	PA12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	PA13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	PA14	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
15	PA15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	PA16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	PA17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	PA18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	PA19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	PA20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
21	PA21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	PA22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	PA23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	PA24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	+	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
	Всего	24	24	24	24	24	23	24	21	24	24	24
	%	4,17%	0,00%	0,00%	4,17%	0,00%	0,00%	4,17%	0,00%	0,00%	0,00%	8,33%

В группе пациентов с ДГПЖ/ПИН в подавляющем большинстве случаев метилирование по 11 исследуемым генам либо отсутствовало, либо было представлено единичными случаями (таблица 3). В то же время было выявлено пять случаев (выделены в таблице 3), когда метилирование распространялось на 2 и более гена. Учитывая результаты проведенного анализа, сотрудниками патологоанатомического отделения У «ГОКОД» было проведено

повторное уточняющее гистологическое исследование ткани предстательной железы этих пациентов. В результате данного исследования установлено, что во всех этих пяти случаях присутствуют морфологические признаки карциномы in situ. В связи с этим данные пациенты будут дополнительно обследованы с повторным забором пункционного материала и последующим расширенным гистологическим и иммуногистохимическим анализом.

Таблица 3 — Результаты анализа гиперметилирования 11 генов-супрессоров в группе пациентов с ДГПЖ/ПИН

№ п/п	ID	РПЖ	RARβ	DAPK	GSTP1	APC	Cyclin D2	hMLH1	HIN1	RASSF1A	p16	E-Cadherin	BRCA1
1	Pt111	ДГП	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
2	Pt71	ДГП PIN1	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
3	Pt67	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Pt100	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Pt103	ДГП PIN2	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
6	Pt115	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
7	Pt117	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
8	Pt118	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
9	Pt141	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Pt142	ДГП PIN2	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
11	Pt146	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Pt123	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	Pt124	ДГП PIN2	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
14	Pt125	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Pt144	ДГП PIN2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	Pt135	ДГП PIN2	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
17	Pt133	ДГП PIN2	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
18	Pt130	ДГП PIN2	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
19	Pt145	ДГП PIN2	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
20	Pt143	ДГП PIN2	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-
	+		4	0	1	2	4	0	5	6	0	0	0
	Всего		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	%		20,00%	0,00%	5,00%	10,00%	20,00%	0,00%	25,00%	30,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Наиболее метилированными в группе ДГПЖ/ПИН оказались 4 гена — RARβ, Cyclin D2, HIN1 и RASSF1A (таблица 3). Отсутствие метилирования наблюдалось по 5 генам — DAPK, hMLH1, p16, E-Cadherin и BRCA1.

В исследованной группе пациентов с РПЖ из 11 проанализированных только по 2 генам не выявлено ни одного случая метилирования — DAPK и E-Cadherin (таблица 4). Учитывая, что по данным генам метилирование отсутствовало также в группе ДГПЖ/ПИН и у лиц без патологии, следует признать нецелесообразным использование DAPK и E-Cadherin в качестве

диагностических маркеров РПЖ. По 3 генам из 11 наблюдались единичные случаи метилирования. Так, по генам hMLH1 и p16 из 50 случаев РПЖ метилирование отмечено по каждому гену только в одном случае. Для BRCA1 метилирование выявлено у 2 пациентов. Таким образом, учитывая крайне низкий процент метилирования при РПЖ, а также то, что по гену BRCA1 метилирование присутствовало в нормальной ткани предстательной железы, следует признать гены hMLH1, p16 и BRCA1 малоинформативными для использования в дифференциальной диагностике патологии предстательной железы.

Таблица 4 — Результаты анализа гиперметилирования 11 генов-супрессоров в группе пациентов с РПЖ

№ п/п	ID	RARβ	DAPK	GSTP1	APC	Cyclin D2	hMLH1	HIN1	RASSF1A	p16	E-Cadherin	BRCA1
1	Pt61	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
2	Pt62	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
3	Pt63	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
4	Pt64	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
5	Pt66	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
6	Pt126	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Pt69	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
8	Pt127	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Pt72	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
10	Pt74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	Pt78	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
12	Pt84	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-



Окончание таблицы 4

№ п/п	ID	RARβ	DAPK	GSTP1	APC	Cyclin D2	hMLH1	HIN1	RASSF1A	p16	E-Cadherin	BRCA1
13	Pt85	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
14	Pt87	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-
15	Pt88	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
16	Pt89	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+
17	Pt129	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	Pt91	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
19	Pt94	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-
20	Pt95	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
21	Pt97	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-
22	Pt99	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
23	Pt101	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
24	Pt104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	Pt106	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
26	Pt107	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
27	Pt131	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	Pt109	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
29	Pt110	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
30	Pt112	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
31	Pt134	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	Pt114	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
33	Pt116	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-
34	Pt119	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
35	Pt120	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
36	Pt121	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
37	Pt136	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
38	Pt128	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
39	Pt137	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-
40	Pt138	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	Pt140	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-
42	Pt139	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-
43	Pt132	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
44	Pt68	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-
45	Pt70	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-
46	Pt90	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+
47	Pt108	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
48	Pt113	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
49	Pt122	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-
50	Pt105	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
	+	41	0	37	36	31	1	35	41	1	0	2
	Всего	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	%	82,0	0,0	74,0	72,0	62,0	2,0	70,0	82,0	2,0	0,0	4,0

По остальным 6 генам (RARβ, GSTP1, APC, Cyclin D2, HIN1, RASSF1A) в группе РПЖ метилирование выявлено у подавляющего большинства пациентов. Наиболее метилированными оказались гены RARβ и RASSF1A. По каждому из этих генов гиперметилирование промоторной области выявлено в 82,0 ± 5,4 % случаев.

Также частым было метилирование генов GSTP1, APC, CyclinD2 и HIN1. Частота выявленного гиперметилирования промоторов данных генов составила 74,0 ± 6,2 %, 72,0 ± 6,3 %, 62,0 ± 6,9 % и 70,0 ± 6,5 % соответственно (таблица 4).

Метилирование хотя бы по 1 гену в группе пациентов с РПЖ присутствовало в 84,0 ± 5,2 % случаев. Только в 8 случаях РПЖ из 50 метилирование в пределах анализируемых генов отсутствовало полностью.

На основании проведенного исследования можно сделать заключение, что среди 11 проанализированных генов-супрессоров наиболее информативными являются 6 генов: RARβ, GSTP1, APC, CyclinD2, HIN1 и RASSF1A, которые могут быть отнесены к генам-кандидатам для формирования в будущем диагностической панели генетических маркеров злокачественного

процесса предстательной железы. В то же время обращает на себя внимание относительно высокий процент случаев гиперметилирования гена RASSF1A в группе пациентов с ДГПЖ/ПИН. Использование данного гена в панели генетических маркеров может снизить специфичность метода дифференциальной диагностики РПЖ на основе тестирования гиперметилирования. Полученные в нашем исследовании данные в отношении статуса метилирования RASSF1A в целом соответствуют результатам других исследований. Из данных литературных источников следует, что гиперметилирование RASSF1A в группе пациентов с ПИН является частым событием и может встречаться также в нормальной ткани предстательной железы [9]. Учитывая это, для повышения чувствительности метода следует исключить ген RASSF1A из панели маркеров для дифференциальной диагностики патологии предстательной железы.

Таким образом, с учетом специфичности проявления и частоты встречаемости метилирования промоторных областей 11 генов-супрессоров в 3-х группах исследования для формирования диагностической панели маркеров могут быть использованы 5 генов: RAR $\beta$ , GSTP1, APC, CyclinD2 и HIN1. Тем не менее, принимая во внимание относительно небольшой объем выборки в группе ДГПЖ/ПИН, полученные данные позволяют рассматривать выбранные гены пока лишь в качестве кандидатов для формирования панели маркеров дифференциальной диагностики патологии предстательной железы. Для более точного анализа требуется продолжение исследования с увеличением количества анализируемых случаев, особенно в группе ДГПЖ/ПИН.

#### **Заключение**

С использованием метилспецифической полимеразной цепной реакции проведен сравнительный анализ статуса метилирования промоторных областей 11 различных генов-супрессоров в группах пациентов с доброкачественной гиперплазией, раком предстательной железы и лиц без патологии. Установлено, что

в группе лиц без патологии предстательной железы метилирование практически отсутствовало. В группе ДГПЖ/ПИН в большинстве случаев метилирование отсутствовало либо встречалось только в 1 из 11 генов. В пяти случаях выявлено метилирование 2 и более генов, по которым при дополнительном гистологическом исследовании отмечаются признаки карциномы *in situ*. Проведенный сравнительный анализ позволил определить 5 генов-кандидатов для формирования панели генетических маркеров дифференциальной диагностики патологии предстательной железы.

Данная работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина», раздел 2 «Изучение патогенетических основ социально-значимых заболеваний человека для разработки методов их диагностики, лечения и профилактики» (договор № 1.2.27 от 28.02.2011 г.).

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia / I. V. Baylin [et al.] // *Adv. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 72. — P. 141–196.
2. Herman, J. G. Hypermethylation of tumor suppressor genes in cancer / J. G. Herman // *Sem. Cancer Biol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 359–367.
3. Метилирование ДНК и канцерогенез / Б. А. Лихтенштейн [и др.] // *Биохимия.* — 2001. — № 66. — С. 235–255.
4. Detection of Aberrant p16 Methylation in the Plasma and Serum of Liver Cancer Patients / D. E. Wong [et al.] // *Cancer Research.* — 1999. — Vol. 59. — P. 71–73.
5. Detection of Aberrant Promoter Hypermethylation of Tumor Suppressor Genes in Serum DNA from Non-Small Cell Lung Cancer Patients / J. K. Esteller [et al.] // *Cancer Research.* — 1999. — Vol. 59. — P. 67–70.
6. Detection of Bladder Cancer in Urine by a Tumor Suppressor Gene Hypermethylation Panel / M. R. Dulaimi [et al.] // *Clinical Cancer Research.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1887–1893.
7. Xing, M. Minireview: Gene Methylation in Thyroid Tumorigenesis / M. Xing // *Endocrinology.* — 2007. — Vol. 148, № 3. — P. 948–953.
8. Epigenetics in Prostate Cancer: Biologic and Clinical Relevance / F. S. Jeronimo [et al.] // *European Urology.* — 2011. — Vol. 60. — P. 753–766.
9. Molecular Biomarker in Prostate Cancer: The Role of CpG Island Hypermethylation / F. A. Bastian [et al.] // *European Urology.* — 2004. — Vol. 46. — P. 698–708.

Поступила 09.11.2012

УДК 616.155.34:616.345/.351-006.6

## **ФЕКАЛЬНЫЙ ЛАКТОФЕРРИН В ВЫЯВЛЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЕГО РАЗВИТИЯ**

**Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко**

**Гомельский государственный медицинский университет**

**Цель исследования:** оценка эффективности выявления колоректального рака на разных стадиях его развития на основе фекального лактоферрина.

**Материал исследования.** В группу исследования вошли 48 пациентов с колоректальным раком, 46 — с синдромом раздраженного кишечника и 25 здоровых добровольцев.

**Результаты исследования.** Установлено, что в неинвазивной диагностике ранних и поздних стадий колоректального рака фекальный лактоферрин обладал отличной диагностической значимостью с площадью под кривой (ППК) на уровне  $0,940 \pm 0,0327$  и ППК:  $0,956 \pm 0,032$  соответственно и не уступал по этому

показателю иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале (ППК:  $0,939 \pm 0,0342$  и ППК:  $0,931 \pm 0,0393$ ,  $p = 0,73$  и  $p = 0,62$  соответственно).

**Заключение.** Фекальный лактоферрин является эффективным маркером ранних и поздних стадий колоректального рака.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, диагностика, фекальный лактоферрин, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале.

## FECAL LACTOFERRIN IN DETECTION OF COLON CANCER AT VARIOUS STAGES OF ITS DEVELOPMENT

E. I. Mihaylova, N. V. Filipenko

Gomel State Medical University

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of detection of colorectal cancer at different stages of its development on the basis of fecal lactoferrin.

**Subject of study:** 48 patients with colorectal cancer, 46 patients with irritable bowel syndrome and 25 healthy volunteers were included in the study group.

**The results of the study:** it was found that fecal lactoferrin was diagnostically reliable with areas under the curve (AUC) at  $0,940 \pm 0,0327$  and AUC:  $0,956 \pm 0,032$ , respectively in non-invasive diagnosis of early and late-stage colorectal cancer, and was not inferior to the immunochemical test for faecal occult blood (AUC:  $0,939 \pm 0,0342$  and AUC:  $0,931 \pm 0,0393$ ,  $p = 0,73$  and  $p = 0,62$ , respectively).

**Conclusion:** fecal lactoferrin is an effective marker for early and late stages of colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer, diagnostic, fecal lactoferrin, immunochemical fecal occult blood test.

### Введение

Высокий и постоянно растущий уровень заболеваемости колоректальным раком, охватывающий в основном трудоспособную часть общества, большой удельный вес поздних и осложненных стадий заболевания, высокая смертность от этой патологии диктуют необходимость поиска новых методов диагностики колоректального рака.

Своевременное выявление и лечение ранних форм этого заболевания являются одним из основных путей снижения уровня смертности от колоректального рака, улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Решающую роль в диагностике колоректального рака играют эндоскопические, гистологические и рентгенологические методы исследования. Однако они технически сложны, в известной степени инвазивны и имеют высокую стоимость. Значительные материальные и людские ресурсы, вложение которых необходимо для реализации этих методик, делают в настоящее время перспективу их использования в широкомасштабном режиме весьма сомнительной [1].

Большинство случаев колоректального рака сопровождается, как известно, кровотечениями разной степени интенсивности. Наличие крови в каловых массах пациентов с колоректальным раком может быть выявлено задолго до проявления первых клинических симптомов заболевания. Именно на этой особенности колоректального рака основываются в настоящее время основные скрининговые методики его выявления. Наиболее популярной из них и чаще других используемой является модернизи-

рованная Грегором гваяковая проба, которая знакома большинству врачей под названием «гемокульт-тест». Он позволяет снизить смертность от колоректального рака на 15–33 % [2]. Однако при одноразовом применении чувствительность этого метода составляет всего 50–60 %, а при ранних формах заболевания этот показатель не достигает даже 30 % [3–5].

По этой причине в настоящее время по-прежнему активно ведется поиск простых и неинвазивных способов ранней диагностики колоректального рака, которые помогут определить показания к дальнейшему углубленному обследованию пациентов, в том числе с проведением и эндоскопического исследования толстой кишки.

### Цель исследования

Оценка эффективности использования фекального лактоферрина в сравнении с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале в выявлении колоректального рака на разных стадиях его развития.

### Материал и методы исследования

В исследование вошли 48 пациентов с колоректальным раком (Me = 67,50 года; 95 % ДИ: 64,91–70,0), 46 — с синдромом раздраженного кишечника (Me = 50,50 года; 95 % ДИ: 43,0–56,88) и 25 здоровых добровольцев (Me = 58,0 года; 95 % ДИ: 55,0–72,22).

Диагноз колоректального рака во всех случаях имел морфологическую верификацию. Она включала гистологическое исследование препаратов, полученных из биоптатов толстой кишки и операционного материала [5]. Выделение стадий колоректального рака осуществ-

лялось на основе разработанной Международным Противораковым Союзом системы TNM [6].

Диагноз синдрома раздраженного кишечника был основан на Римских критериях III [7]. Все здоровые добровольцы, включенные в исследование, не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам и не имели симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands).

Наличие скрытой крови в кале определялось с помощью иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США).

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica», 6 фирмы StatSoft Inc. (США) и MedCalc Software (Belgium). Для проверки формы распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении вычислялись среднее значение и стандартная ошибка среднего; при отсутствии

такового — медиана и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых групп по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни, по качественному (бинарному) признаку — двустороннего точного критерия Фишера. Для определения информативности метода строились характеристические кривые (ROC-кривые) с вычислением площади под кривой (ППК) и ошибки среднего (СО). В качестве диагностических характеристик использовались чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР), положительная прогностическая ценность (ППЦ) и отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ). Статистически значимыми считали различия на уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, полученные при постановке иммунохимического теста у больных колоректальным раком на разных стадиях заболевания, пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале у пациентов с колоректальным раком на разных стадиях заболевания, пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев

Результаты постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале	Стадии колоректального рака		Синдром раздраженного кишечника	Здоровые добровольцы
	I–II	III–IV		
Положительный	23	19	0	3
Отрицательный	2	2	46	22

Установлено, что у пациентов с I–II стадиями колоректального рака по сравнению с больными с III–IV стадиями заболевания статистические различия в результатах постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале отсутствовали ( $p = 1,00$ ). Маркер чаще показывал положительный результат у больных колоректальным раком с I–II и III–IV стадиями заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы ( $p < 0,000001$ ,  $p < 0,000001$  соответственно). Различий между группами больных синдромом раздраженного

кишечника и здоровыми добровольцами не обнаружено ( $p = 0,04$ ).

ППК для иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при колоректальном раке I–II стадий составила  $0,923 \pm 0,0367$ , при III–IV стадиях —  $0,931 \pm 0,0393$ . Достоверные статистические различия между группами не установлены ( $p = 0,88$ ). Диагностические характеристики иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в диагностике колоректального рака на разных стадиях развития представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Диагностические характеристики иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в диагностике колоректального рака на разных стадиях его развития

Стадии колоректального рака	Диагностические показатели							
	чувствительность	95 % доверительный интервал	специфичность	95 % доверительный интервал	ОППР	ОПОР	ППЦ	ОПЦ
I–II	88,89	70,8–97,5	95,77	88,1–99,1	21,04	0,12	88,9	95,8
III–IV	90,48	69,6–98,5			21,41	0,099	86,4	97,1

Примечание. В таблице 2 и далее в подобных ситуациях чувствительность, специфичность, 95 % доверительный интервал, ОПЦ, ППЦ даны в процентах, ОППР, ОПОР — в относительных единицах.

Изучение уровней фекального лактоферрина в исследуемых группах показало, что медиана значений маркера для I–II стадий колоректального рака составила 29,17 мкг/г (95 % ДИ: 16,39–49,10), для III–IV стадий — 29,67 мкг/г (95 % ДИ: 22,64–39,84). Достоверные статистические различия между группами не установлены ( $p = 0,70$ ).

ППК для пробы на фекальный лактоферрин при I–II стадиях колоректального рака составила  $0,940 \pm 0,0327$ , при III–IV стадиях —  $0,956 \pm 0,032$ . Достоверные статистические различия между показателями не выявлены ( $p = 0,73$ ).

В качестве иллюстрации приведем следующий клинический случай. Больной К., 64 года, обратился за медицинской помощью с жалобами на схваткообразные боль по всему животу, связанные с актом дефекации, жидкий стул без патологических примесей до 3–4 раз в сутки, общую слабость и недомогание в течение 3 недель. Пациенту был выполнен тест на скрытую кровь в кале с использованием антител к человеческому гемоглобину. Результат оказался положительным. Уровень фекального лакто-

феррина был также выше нормы и составил 58,92 мкг/г. Проведенная впоследствии колоноскопия обнаружила кольцевидное сужение просвета в среднеампулярном отделе прямой кишки. Гистологическое исследование препаратов, полученных из биоптатов кишки и операционного материала, выявило у больного тубулярную аденокарциному. Первичный опухолевый процесс и метастазирование согласно международной классификации соответствовал T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>G<sub>2</sub>.

Диагностические характеристики фекального лактоферрина в диагностике колоректального рака на разных стадиях развития представлены в таблице 3.

Точка деления для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г и наиболее оптимально отражала соотношение чувствительности и специфичности.

Результаты постановки пробы на фекальный лактоферрин у пациентов с колоректальным раком на разных стадиях развития заболевания, пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев представлены в таблице 4.

Таблица 3 — Диагностические характеристики фекального лактоферрина в диагностике колоректального рака на разных стадиях развития

Стадии колоректального рака	Диагностические показатели							
	чувствительность	95 % доверительный интервал	специфичность	95 % доверительный интервал	ОППР	ОПОР	ППЦ	ОПЦ
I–II	74,07	53,7–88,8	90,14	80,7–95,9	7,50	0,29	74,1	90,1
III–IV	85,71	63,6–96,8			8,69	0,16	72,0	95,5

Таблица 4 — Результаты постановки пробы на фекальный лактоферрин у пациентов с колоректальным раком на разных стадиях развития, пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев

Результаты постановки пробы на фекальный лактоферрин	Стадии опухолевого процесса		Синдром раздраженного кишечника	Здоровые добровольцы
	I–II	III–IV		
Положительный	20	18	7	0
Отрицательный	7	3	39	25

У пациентов с I–II стадиями колоректального рака по сравнению с больными с III–IV стадиями заболевания достоверные статистические различия в результатах постановки теста отсутствовали ( $p = 0,48$ ). Маркер чаще показывал положительный результат у больных колоректальным раком с I–II и III–IV стадиями заболевания по сравнению с лицами, страдающими синдромом раздраженного кишечника, и здоровыми добровольцами ( $p < 0,000001$ ,  $p < 0,000001$  соответственно).

При сравнении диагностической значимости пробы на фекальный лактоферрин и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении колоректального рака в зависимо-

сти от стадии заболевания установлено, что фекальный лактоферрин имел тенденцию к повышению диагностической значимости по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале при III–IV стадиях колоректального рака, которая достоверных статистических различий не достигла ( $p = 0,62$ ). При I–II стадиях заболевания показатели маркеров не имели между собой достоверных статистических различий ( $p = 0,73$ ).

При III–IV стадиях колоректального рака проба на фекальный лактоферрин не уступала иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале по чувствительности ( $p = 1,00$ ), при I–II стадиях заболевания маркер имел тенденцию к

понижению этого показателя по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале, которая достоверных статистических различий не достигла ( $p = 0,29$ ). Фекальный лактоферрин в диагностике колоректального рака не имел достоверных статистических различий в специфичности по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ( $p = 0,33$ ).

Таким образом, проведена сравнительная оценка эффективности пробы на фекальный лактоферрин и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в диагностике разных стадий колоректального рака. Установлено, что фекальный лактоферрин не имел достоверных статистических различий в эффективности выявления I–II и III–IV стадий заболевания. Он, подобно иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале, способен результативно диагностировать как ранние, так и запущенные стадии злокачественного опухолевого роста в толстой кишке. Научные публикации с результатами похожих исследований нами не были обнаружены. Для сравнения можно привести лишь данные, полученные М. Hoshimoto с соавторами, которые изучали диагностическую эффективность количественного определения иммуноферментным анализом уровней фекального лактоферрина и гемоглобина в фекалиях пациентов с ранними стадиями колоректального рака. При этом пациенты с запущенными стадиями развития злокачественного процесса в исследовании отсутствовали, что позволяет нашему исследованию претендовать на мировую новизну. Согласно полученным японскими авторами результатам, скрытая кровь в кале имела место в 2 из 17 случаев колоректального рака на ранних стадиях развития, в то время как повышенный уровень фекального лактоферрина выявлялся в 5 из 17 случаев. Однако у 14 из 17 обследованных пациентов, как отмечали авторы, скрытая кровь в кале все-таки была выявлена, но несколько ранее, в других клиниках. Именно данный фактор стал поводом для направления этих пациентов в клинику М. Hoshimoto для дополнительного обследования. Причиной такой изменчивости результатов теста, по мнению авторов, явилась склонность ранних злокачественных опухолей к прерывистому, а не постоянному кровотечению. Этот факт позволил исследователям предложить в качестве маркера колоректального рака комбинированное использование обоих маркеров, позволяющее нивелировать их недостатки и тем самым улучшить диагно-

стические характеристики каждого теста в отдельности [8].

Следовательно, полученные результаты позволяют сделать заключение, что фекальный лактоферрин обладает высокой эффективностью в выявлении как ранних, так и запущенных стадий колоректального рака. Маркер не уступает в результативности иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале. Следовательно, он может наряду с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале использоваться в практической медицине для неинвазивной диагностики злокачественных новообразований толстой кишки.

Обобщая представленные результаты исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. В неинвазивной диагностике ранних и запущенных стадий колоректального рака фекальный лактоферрин обладал отличной диагностической значимостью (ППК:  $0,940 \pm 0,0327$  и ППК:  $0,956 \pm 0,032$  соответственно) и не уступал по этому показателю иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале (ППК:  $0,939 \pm 0,0342$  и ППК:  $0,931 \pm 0,0393$ ,  $p = 0,73$  и  $p = 0,62$  соответственно).

2. По чувствительности в выявлении ранних и запущенных стадий колоректального рака фекальный лактоферрин (74,07 %, 95 % ДИ: 53,7–88,8; 85,71 % и 95 % ДИ: 63,6–96,8 соответственно) не уступал иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале (88,89 %, 95 % ДИ: 70,8–97,5 и 90,48 %, 95 % ДИ: 69,6–98,5 соответственно).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Имянитов, Е. Н.* Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 65–70.
2. *Haug, U.* New stool tests for colorectal cancer screening: A systematic review focusing on performance characteristics and practicalness / U. Haug, H. Brenner // Int. J. Cancer. — 2005. — № 117. — P. 169–176.
3. Diagnostic accuracy of fecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review / J. A. Burch [et al.] // J. Med. Screen. — 2007. — № 14. — P. 132–137.
4. *Moayyedi, P.* Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data / P. Moayyedi, E. Achkar // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — № 101. — P. 380–384.
5. Рак толстой кишки / Дж. Мейерхардт [и др.]; под ред. Дж. Мейерхардта, М. Сандерза. — СПб.: Рид Элсивер, 2009. — 188 с.
6. TNM. Классификация злокачественных опухолей. 6-е издание [Электронный ресурс] / МПРС; перевод и редакция Н. Н. Блинова. — 2008. — Режим доступа: [http://onco.debryansk.ru/library/TNM\\_6ed.pdf](http://onco.debryansk.ru/library/TNM_6ed.pdf). — Дата доступа: 12.10.2010.
7. *Румянцев, В. Г.* Синдром раздраженного кишечника: путь к Римским критериям III / В. Г. Румянцев // Фарматека. — 2008. — № 10. — С. 16–23.
8. Usefulness of fecal lactoferrin and hemoglobin in diagnosis of colorectal diseases / M. Hoshimoto [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — № 13(10). — P. 1569–1574.

Поступила 19.11.2012

УДК 616.447 – 089.87 – 079.2 – 089

**РОЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА****Е. А. Слепцова, А. В. Величко, А. А. Гончар****Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель  
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

Проведена оценка возможностей интраоперационного ультразвукового исследования (УЗИ) при проведении паратиреоидэктомии из мини-доступа. Точная интраоперационная ультразвуковая визуализация измененной паращитовидной железы дает возможность выполнить мини-доступ непосредственно в проекции аденомы. Удаление опухоли околощитовидной железы через мини-доступ (около 1,5 см) позволяет добиться оптимальных результатов лечения первичного гиперпаратиреоза, сокращения времени оперативного вмешательства, сокращения срока пребывания в стационаре, хорошего косметического эффекта.

Ключевые слова: УЗИ, паратиреоидэктомия, мини-доступ.

**THE ROLE OF INTRAOPERATIVE ULTRASONOGRAPHY  
IN PRIMARY PARATHYROID SURGERY****E. A. Sleptsova, A. V. Velichko, A. A. Gonchar****Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel  
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk**

The possibilities of intraoperative ultrasonic scanning from a mini access during invasive parathyroid surgery have been assessed. The exact intraoperative ultrasonic visualisation of the parathyroid tumour enables to get the mini access directly into the adenoma view. The removal of the parathyroid tumour through the mini-access (approximately 1,5 cm) makes it possible to achieve optimum results for primary hyperparathyroidism treatment, reduce the operation time and term of stay in hospital, to achieve good cosmetic effect.

Key words: ultrasonography, parathyroidectomy, mini-access.

**Введение**

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это эндокринное заболевание, характеризующееся повышенной выработкой в околощитовидных железах паратгормона, который является основным регулятором гомеостаза кальция в организме [1]. До недавнего времени эта патология считалась достаточно редкой. Внедрение систематического лабораторного скрининга и применение автоматических анализаторов уровня кальция позволило пересмотреть представления об эпидемиологии ПГПТ. В настоящее время первичный гиперпаратиреоз — одна из самых распространенных эндокринопатий, занимающая третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [1, 5], ее распространенность в популяции примерно 0,05–1,0 % [2]. В структуре заболеваемости ПГПТ преобладают мягкие (мало- и бессимптомные) формы заболевания, которые по частоте превышают число случаев манифестного гиперпаратиреоза. Как правило, мягкие формы обнаруживаются случайно при обследовании пациента по поводу каких-либо других причин [11].

Риск возникновения этого заболевания превышает 2,0% в возрасте старше 55 лет. Женщи-

ны страдают ПГПТ в 2–4 раза чаще мужчин (в постменопаузальном периоде — в 5 раз чаще) [8]. Распространенность ПГПТ увеличивается с возрастом, но болезнь может затрагивать людей всех возрастных групп, включая детей.

Этиология заболевания не известна. В 80,0–85,0 % случаев причиной первичного ПГПТ является солитарная аденома (паратиреома), значительно реже — множественные аденомы (3,0–5,0 %), еще реже (< 5,0 %) — рак паращитовидной железы [6, 8]. У 1–5 % пациентов, гиперпаратиреоз может сочетаться с другими эндокринными опухолями, включая феохромоцитому, островковоклеточные опухоли поджелудочной железы, опухоли гипофиза и медуллярный рак щитовидной железы, являясь составной частью синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 1 или 2.

В основе патогенеза ПГПТ лежит автономная гиперсекреция паратгормона измененной паращитовидной железой и утрата регулирующего влияния кальция на продукцию гормона. Избыток паратгормона способствует ускорению костной резорбции, что в свою очередь приводит к возникновению остеопении. Мобилизация кальция из костной ткани, усиление его абсорбции в кишечнике и снижение

эскреции в почках обуславливают характерное поражение этих органов и систем.

На современном этапе развития медицины методом выбора лечения первичного гиперпаратиреоза является хирургическое удаление патологически измененных околощитовидных желез. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза успешно в 90,0–95,0 % случаев [5, 7]. После проведения оперативного вмешательства большинство симптомов регрессирует. Стандартный подход к операции — полное исследование мест локализации паращитовидных желез на шее с идентификацией всех желез и удалением патологически измененных [13].

Известно, что паратиреоидэктомия может выполняться традиционным способом с использованием доступа по Кохеру и экстрафасциальной ревизией зон типичной локализации паращитовидных желез [6, 7] или с использованием миниинвазивных технологий. Применение миниинвазивных методик в лечении данной патологии стало возможным в связи с совершенствованием методов предоперационной топической диагностики околощитовидных желез.

Комплексное исследование такими методами топической диагностики, как УЗИ, скинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, МРТ и тонкоигольная аспирационная биопсия позволяют исключить наличие аденомы эктопированных паращитовидных желез и определить локализацию патологического очага на шее. Наличие типично расположенной солитарной аденомы, которая встречается в 85–90 %, позволяет использовать способ мини-диссекции патологически измененной железы [3, 9, 12, 13]. Выполнение мини-доступа непосредственно в проекции аденомы возможно только при условии точной ее локализации во время оперативного вмешательства. В литературных источниках описываются способы интраоперационного выявления патологически измененной паращитовидной железы с помощью гамма-детекции [6, 10], эндоскопического оборудования [3, 13], использования внутривенного введения красителей (толуидина или метиленового синего) хорошо накапливающихся в клетках аденомы [6] или с помощью ультразвукового исследования [6, 7].

**Цель:** оценить возможности интраоперационного ультразвукового исследования при проведении паратиреоидэктомии из мини-доступа.

#### **Материалы и методы исследования**

За период 2010–2011 гг. в ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ» в отделении эндокринной хирургии прооперировано 43 пациента с клиническим диагнозом первичный гиперпаратиреоз.

Для оценки возможностей интраоперационного ультразвукового исследования аденомы ПЩЖ были сформированы две группы пациентов.

В первую группу были включены пациенты, которым выполнялась паратиреоидэктомия

с использованием доступа Кохера и проведением ревизии паращитовидных желез на стороне поражения (11 человек, в том числе мужчин — 1, женщин — 10, возраст которых составил  $53,0 \pm 2,9$  года).

Во вторую группу вошли пациенты, которым выполнялась паратиреоидэктомия с использованием мини-доступа в проекции измененной паращитовидной железы, выявленной при интраоперационном УЗИ (32 человека, в том числе лиц мужского пола — 2, женского — 30, возраст —  $54,78 \pm 1,1$  лет).

Диагноз первичного гиперпаратиреоза пациентам обеих групп был выставлен на догоспитальном этапе на основании лабораторных показателей (повышенных уровнях кальция и паратгормона), предоперационной топической диагностики (УЗИ, МРТ и скинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI).

Для определения функциональной активности аденомы проводилось определение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови хемилюминесцентным методом с использованием анализатора ARCHITECT i2000 SR, ABBOTT, производства США, коммерческих реагентов «Intact PTH», ABBOTT, США. Нормальные показатели ПТГ в интервале 15,0–68,3 пг/мл.

Определялись уровни ионизированного и общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы.

Предоперационное ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «VOLUSON-730 EXPERT», производства General Electric, США, с использованием линейного мультисигментного датчика с частотой 7,5–12,5 МГц, в режиме серой шкалы и в режиме цветного и энергетического доплеровского картирования.

Магниторезонансная томография выполнялась на аппарате мощностью 1,5Т «Signa Infinity» производства «General Electric», с использованием поверхностной циркулярной катушки. Исследовалась область шеи и верхнего средостения.

Скинтиграфия проводилась с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, использовался коллиматор «Pinhole».

Всем пациентам была выполнена тонкоигольная пункционная биопсия выявленных образований паращитовидных желез с последующим цитологическим исследованием пунктата.

Интраоперационное ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом сканере «VOLUSON-I», (General Electric, США) с использованием линейного мультисигментного датчика с частотой 7,5–12,5 МГц в режиме серой шкалы и в режиме цветного и энергетического доплеровского картирования.

Для подтверждения эффективности паратиреоидэктомии использовали интраоперационную экспресс-диагностику концентрации уровня паратгормона в сыворотке крови и срочное гистологическое исследование удаленной опухолевой



ткани. При снижении концентрации паратгормона на 50,0 % и более от исходного уровня подтверждали удаление аденомы паращитовидной железы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica» 6,0 [4]. Проверка на соответствие распределения нормальному закону проводилась с использованием теста Шапиро-Уилкса. Распределение в обеих группах отличается от нормального, сравнительный анализ между двумя группами проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Значения в таблице № 1 представлены медианой (Me) и верхним/нижним квартилями ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Традиционная паратиреоидэктомия проводилась под эндотрахеальным наркозом. После укладки пациента в положение с запрокинутой головой и выполнения интубации, выполнялся разрез от 4 до 6 см и проводилась ревизия верхней и нижней паращитовидных желез на той стороне, где была выявлена аденома при предоперационной топической диагностике. Проводилось удаление опухоли ПЩЖ, выполнялось интраоперационное исследование концентрации уровня паратгормона в сыворотке крови и срочное гистологическое исследование.

Интраоперационное УЗИ шеи с последующим выполнением мини-доступа проводилась под эндотрахеальным наркозом. После укладки пациента в положение с запрокинутой головой и выполнения интубации, последовательно выполнялось сканирование над верхним полюсом доли ЩЖ; на уровне верхнего, среднего и нижнего сегментов доли по ее задней поверхности; под нижним полюсом ЩЖ

на стороне патологического образования. Затем исследовались паратрахеальная и паравазальные области, а также область верхнего средостения доступная осмотру. Исследование проводилось в продольной и поперечной плоскости.

На рисунке 1 представлено интраоперационное сонографическое исследование аденомы нижней паращитовидной железы. Аденома паращитовидной железы обычно визуализировалась, как образование пониженной эхогенности, овоидной или клиновидной формы, с четкими ровными контурами, однородной, реже неоднородной эхоструктуры за счет участков фиброза и кистозной дегенерации. Далее проводилось исследование в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования. Чаще всего в измененных паращитовидных железах визуализировалась интенсивная васкуляризация как в центре, так и по периферии образования, реже кровотоков определялся только по периферии опухоли. Кроме того, режим цветового доплеровского картирования позволял лоцировать приносящий сосуд у одного из полюсов аденомы (рисунок 2). После оценки взаиморасположения измененной паращитовидной железы относительно трахеи, пищевода и крупных сосудов, в проекции аденомы выполнялся разрез протяженностью около 1,5 см. После обработки сосудов ультразвуком опухолевидное образование мобилизовали и отсекали. На рану накладывались послойные швы. Через 20 минут после удаления аденомы ПЩЖ концентрация паратгормона в сыворотке снижалась на 50,0 % и более.

У пациентов в послеоперационном периоде ежедневно контролировался уровень общего и ионизированного кальция.



Рисунок 1 — Интраоперационное УЗИ, аденома нижней паращитовидной железы (поперечное сканирование в В-режиме)



Рисунок 2 — Интраоперационное УЗИ, аденома нижней паращитовидной железы (продольное сканирование в режиме цветового доплеровского картирования)

### Результаты

У всех прооперированных пациентов срочное и плановое гистологическое исследование подтвердило аденому ПЩЖ. Во всех случаях аденома была одиночной. Через 20 минут после удаления аденомы у пациентов обеих групп уровень

паратгормона снижался на 50 % и более. Послеоперационных осложнений в исследуемых группах выявлено не было. При интраоперационном ультразвуковом исследовании измененные паращитовидные железы визуализировались в 100 % случаев. Аденома наиболее часто лоцировалась в

проекции нижней околощитовидной железы слева — 22 случая (51 %), опухоль нижней правой железы определялась в 14 случаях (33 %); верхней левой — в 6 случаях (14 %), верхней правой — 1 случай (2 %). Сравнимые группы по показателям ионизированного кальция и уровням паратгормона различий не имели ( $p > 0,05$ ; таблица 1). В тоже время, продолжительность оперативного вмешательства в группе, где использовался мини-доступ с интраоперационным УЗИ составила 29 мин, что в 2 раза меньше чем

в группе, где пациентам выполнялся доступ по Кохеру — 60 мин ( $p < 0,0001$  таблица 1). Протяженность разреза в группе, где выполнялся мини-доступ 1,5 см, что значительно меньше, чем во второй группе, где длина разреза составила 5,1 см ( $p < 0,0001$ , таблица 1). Продолжительность послеоперационного периода так же была короче у пациентов первой группы, которые в среднем были выписаны на 4 день, тогда как пациенты из 2 группы были выписаны на 7 день ( $p < 0,0001$ ; таблица 1).

Таблица 1

Показатели	Оперативное вмешательство с использованием минидоступа в проекции аденомы (n = 32)	Оперативное вмешательство с использованием доступа по Кохеру (n = 11)	Уровень p
Ca <sup>++</sup> перед операцией (0,98–1,3 ммоль/л)	1,32 ± 0,02	1,31 ± 0,03	0,69
Ca <sup>++</sup> после операцией (0,98–1,3 ммоль/л)	1,11 ± 0,01	1,1 ± 0,03	0,84
ПТГ до операции (15,0–68,3 пг/мл)	229,97 ± 42,51	211,00 ± 79,82	0,24
ПТГ во время операции (15,0–68,3 пг/мл)	92,00 ± 13,2	74,72 ± 15,8	0,39
Длительность оперативного вмешательства, мин	29,84 ± 1,29	60,45 ± 1,57	0,0...01
Послеоперационный период, сут	4,25 ± 0,24	7,54 ± 0,49	0,0...01
Протяженность послеоперационного рубца (см)	1,50 ± 0,0...01	5,16 ± 0,13	0,0...01

### Выводы

1 Интраоперационное УЗИ ПЩЖ позволяет повысить качество топической интраоперационной диагностики измененной паращитовидной железы без лучевой нагрузки на пациента, дает возможность оценить структуру, кровоснабжение аденомы и ее взаимоотношение с другими органами.

2. Точная интраоперационная ультразвуковая визуализация позволяет выполнить минидоступ непосредственно в проекции аденомы.

3. Удаление солитарной аденомы околощитовидной железы через мини-доступ (около 1,5 см) по передней поверхности шеи позволяет добиться оптимальных результатов лечения первичного гиперпаратиреоза, сокращения времени вмешательства на 50 %, сокращения срока пребывания в стационаре на 43 %, хорошего косметического эффекта.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Первичный гиперпаратиреоз: современные лечебно-диагностические подходы / А. П. Шепелькевич [и др.] // Медицинские новости. — 2008. — № 14. — С. 26–31.  
2. Котова, И. В. Современные методы диагностики первичного гиперпаратиреоза / И. В. Котова, А. П. Калинин // Проблемы эндокринологии. — 2003. — № 6. — С. 46–49.

3. Колосюк, В. А. Эндовидеохирургия щитовидной и паращитовидной железы / В. А. Колосюк, А. Ф. Романчишен // Вестник хирургии. — 2004. — Т. 163, № 4. — С. 97–100.  
4. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.  
5. Фархутдинова, Л. М. Первичный гиперпаратиреоз: проблемы и пути решения / Л. М. Фархутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. — 2010. — Т. 5, № 14. — С. 65–69.  
6. Хирургическая эндокринология / под ред. А. П. Калинин. — М.: Питер, 2004. — 892.  
7. Эндокринная хирургия: руководство для врачей / под ред. С. С. Харнаса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 490 с.  
8. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза / И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 5. — С. 3–7.  
9. The Role of Ultrasonography in Parathyroid Surgery / B. A. Boudreaux [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2007. — Vol. 133, № 12. — P. 1240–1244.  
10. Minimally Invasive Radioguided surgery for pHPT / G. McGreal [et al.] // Ann. Surg. Oncol. — 2001. — Vol. 8, № 10. — P. 856–860.  
11. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop / J. P. Bilezikian [et al.] // J. Clin. Endocrinol Metab. — 2009. — Vol. 94. — № 2. — P. 335–339.  
12. Minimally Invasive Parathyroidectomy / L. F. Starker [et al.] // International J. of Endocrinology. — 2011. — № 11. — P. 2–8.  
13. Minimally-invasive parathyroid surgery / R. Bellantone [et al.] // Otorhinolaryngologica Italica. — 2011. — Vol. 31. — P. 207–215.

Поступила 08.10.2012

УДК 616.37-006.6-07-08:577.23 (476)  
**ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ  
МАРКЕРОВ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Е. М. Шпадарук, Р. М. Смолякова, А. И. Шмак, Э. В. Макаревич**

**Республиканский научно-практический центр онкологии  
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск**

**Цель исследования:** оценить диагностическую значимость молекулярно-генетических маркеров при раке поджелудочной железы.

**Материал исследования.** Данные о больных раком поджелудочной железы и пациентах с хроническим псевдотуморозным панкреатитом. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) проведен анализ точечных мутаций гена K-ras; определение мутаций в генах BRCA1, 2; анализ определения статуса метилирования промоторного участка гена p16INK4A. У 67 % больных раком поджелудочной железы и у 63,6 % пациентов с хроническим псевдотуморозным панкреатитом выявлен мутантный ген K-ras. Мутации в гетерозиготном состоянии в гене BRCA1 выявлены у 6,7 % больных раком поджелудочной железы, а в гене BRCA2 — у 13 % пациентов. Диагностика мутаций в гене K-ras у пациентов с псевдотуморозным панкреатитом сопряжена с высоким риском трансформации в аденокарциному поджелудочной железы. Аберрантное гиперметилирование гена p16INK4A детектировано у 41 % пациентов с раком поджелудочной железы, что свидетельствует об агрессивном генотипе и неблагоприятном прогнозе.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы (РПЖ), хронический панкреатит, полимеразная цепная реакция (ПЦР).

**EVALUATION OF DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE  
OF MOLECULAR-GENETIC MARKERS IN PANCREATIC ADENOCARCINOMA**

**T. M. Shpadaruk, R. M. Smolyakova, A. I. Shmak, E. V. Makarevich**

**Republican Research Center for Oncology and Medical Radiology  
named after N. N. Alexandrov, Minsk**

**The purpose of the study:** to evaluate the diagnostic value of molecular genetic markers in pancreatic cancer.

**Subjects.** Data on patients with pancreatic cancer and patients with chronic pseudo tumor-like pancreatitis. The point mutations in K-ras gene were analyzed using polymerase chain reaction (PCR); the mutations in BRCA1, 2 genes were determined, the status of methylation of promoter segment of p16INK4A gene was analyzed.

67 % patients with pancreatic cancer and 63,6 % patients with chronic pancreatitis detected the mutant K-ras gene. 6,7 % patients with pancreatic cancer revealed the BRCA1 gene mutations in the heterozygous state, 13 % patients revealed the gene BRCA2 mutations. Diagnosis of the K-ras gene mutations in patients with pseudo tumor-like pancreatitis is conjugated with high risk of transformation of the pancreas to adenocarcinoma. 41 % patients with pancreatic cancer detected aberrant hypermethylation of p16INK4A gene, which is indicative of its aggressive genotype and poor prognosis.

**Key words:** pancreatic cancer (PCa), chronic pancreatitis, polymerase chain reaction (PCR).

**Введение**

Рак поджелудочной железы (РПЖ), характеризующийся очень агрессивным течением и плохим прогнозом, занимает 4–5-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний. По разным данным, на момент постановки диагноза у 10–15 % пациентов имеется резектабельная опухоль и среди них хорошие отдаленные результаты возможны только у части радикально оперированных [1].

До настоящего времени не удалось добиться улучшения в диагностике и снижении смертности от рака поджелудочной железы в отличие от других нозологических форм злокачественных новообразований. В связи с этим рак поджелудочной железы остается заболеванием с крайне низкой выживаемостью и неблагоприятным прогнозом.

Исследования молекулярно-биологических причин возникновения рака становится все более актуальной проблемой. Целый ряд фундаментальных фактов свидетельствует о ключевой роли поврежденных молекул ДНК в развитии опухолевого процесса. Все вновь приобретенные свойства раковой клетки находятся под контролем генов. Поэтому представляется важным определение молекулярных первопричин заболевания, общих закономерностей и механизмов регуляции опухолевой клетки. Исследование функций этих генов и путей их взаимной регуляции в опухоли позволяет понять механизмы патогенеза. Количество картированных и клонированных генов, вовлеченных в канцерогенез, постоянно увеличивается. Прогресс в молекулярной биологии в последние десятилетия позволяет все более уверенно говорить о генетических механизмах

развития рака поджелудочной железы. Взаимоотношения онкогенов и супрессивных генов опухоли показывают, что они могут играть важную роль в развитии этого заболевания.

Для повышения эффективности диагностики и лечения необходимо более глубокое понимание патофизиологических изменений, которые происходят на молекулярном уровне при раке поджелудочной железы. Можно надеяться, что улучшение понимания молекулярных изменений при раке поджелудочной железы позволит разработать более эффективные стратегии диагностики и лечения этой патологии [2].

#### **Цель исследования**

Оценить диагностическую значимость молекулярно-генетических маркеров при раке поджелудочной железы.

#### **Материалы и методы**

Материалом настоящего исследования послужили данные о больных раком поджелудочной железы I–IV стадии и пациентах с хроническим псевдотуморозным панкреатитом, находившихся на лечении в онкологическом абдоминальном отделении РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2005–2011 гг.

Больные включались в исследование с обязательным морфологическим подтверждением диагноза. При анализе степени распространенности опухолевого процесса установлено, что в группе больных РПЖ преобладала (54 %) IV стадия. Количество больных раком

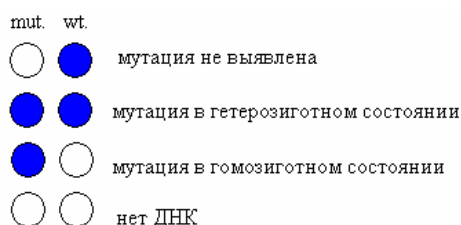
поджелудочной железы I стадии составило 3 %, II — 18,4 %, III — 24,6 %.

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 39 до 82 лет. Средний возраст составил  $61,4 \pm 11,3$  года. Наиболее многочисленной оказалась группа пациентов (30 %) в возрасте от 61 до 70 лет.

У пациентов с РПЖ, имеющих II стадию заболевания, средний возраст составил  $60,3 \pm 10,3$  года, III —  $53,8 \pm 11,9$  года, IV —  $65,6 \pm 9,6$  года. Статистически значимые различия в возрасте выявлены у пациентов с III и IV стадиями заболевания ( $p_{\text{Манн-Уитни}} = 0,004$ ).

Методом селективной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с рестрикцией эндонуклеазой BstNI (REMS-PCR) проведен анализ точечных мутаций в первом и втором основании 12-го кодона 1-го экзона гена K-ras. Материалом исследования служили свежемороженые образцы опухоли больных раком поджелудочной железы и биоптаты поджелудочной железы больных панкреатитом. Геномную ДНК из образцов опухолевых тканей выделяли с помощью наборов «QIAamp DNA Blood Mini Kit» фирмы «Qiagen» (Германия) в соответствии с инструкцией.

Молекулярно-генетическое определение мутаций в генах BRCA1, 2 осуществлялось с помощью набора реагентов фирмы PRONTO (Израиль) методом ПЦР. Учет результатов проводился визуально (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Визуальный учет мутаций в генах BRCA1, BRCA2**

Анализ определения статуса метилирования промоторного участка гена p16INK4A осуществлялся методом ПЦР с использованием амплификатора «iCycler» (BioRad, США). Бисульфитная конверсия проводилась с помощью набора «Qiagen Bisulfite Kit» (Qiagen, Германия).

Для оценки диагностической значимости результатов ПЦР-метода определения гиперметилирования промоторного участка гена p16INK4A и определения мутаций в гене K-ras рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), диагностическую эффективность (ДЭ).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на компьютере EPoX с процессором AMD Sempron™ 2000 Mhz. С помощью компьютерной программы Microsoft

Office Excel, 2007 уточняли значения средних арифметических ( $M$ ), среднеквадратических отклонений ( $\sigma$ ) и ошибок среднего ( $m$ ). Характер распределения выборок оценивался в программе «Statistica», 6.0 (StatSoft Ink, США).

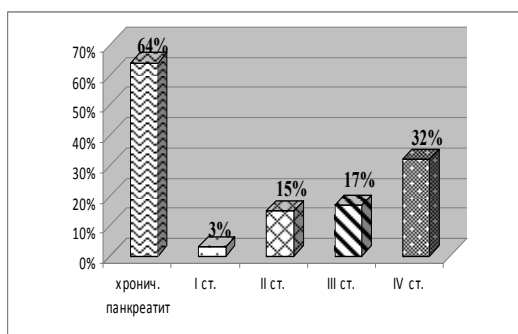
#### **Результаты и обсуждение**

Пациентам с раком поджелудочной железы проведен анализ мутаций гена K-ras методом REMS-PCR. Исследовано 62 образца опухолевой ткани больных раком поджелудочной железы и 11 биопсий ткани поджелудочной железы больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом. У 42 (67 %) пациентов с раком поджелудочной железы и у 7 больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом (63,6 %) выявлен мутантный ген K-ras в первом и втором основании 12-го кодона 1-го экзона.

Известно, что аденокарциномы поджелудочной железы имеют мутированный ген *K-ras*, поэтому выявление мутации рассматривается как молекулярно-генетический маркер РПЖ. При раке поджелудочной железы мутации гена *K-ras* также детектируются в панкреатическом соке, желчи, периферической крови, кале [3]. В последнее десятилетие обнаружено, что мутации в гене *K-ras* с высокой частотой встречаются в гиперпластических протоках,

ассоциированных с хроническими панкреатитами [4]. Эти генетические основы могут, в свою очередь, привести к возможной трансформации хронического панкреатита в карциному поджелудочной железы, и есть предположение, что *K-ras* мутации являются ранним событием в панкреатическом канцерогенезе [5].

Данные по клиническим стадиям и частоте выявления мутаций гена *K-ras* представлен на рисунке 2.



**Рисунок 2** — Частота выявления мутаций гена *K-ras* у больных РПЖ и хроническим панкреатитом в зависимости от клинической стадии

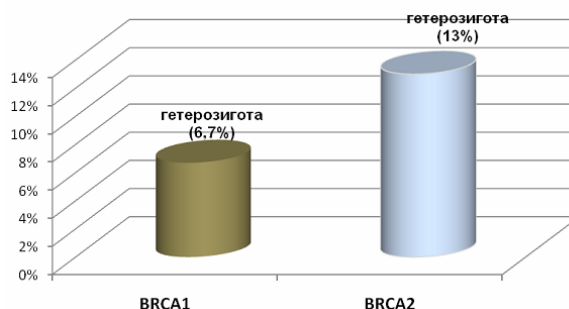
Как видно на рисунке 2, у больных хроническим панкреатитом мутации гена *K-ras* выявлены в 63,6 % случаев, что может говорить о высокой вероятности трансформации заболевания в карциному поджелудочной железы. Среди больных раком поджелудочной железы с I стадией заболевания мутация гена *K-ras* выявлена у 3 %; при II стадии — 15 %; III — 17 %; IV — у 32 % пациентов. Детекция мутации в гене *K-ras* у пациентов с РПЖ ассоциирована с агрессивным течением заболевания и низкой общей выживаемостью по сравнению с пациентами, имеющими дикий тип гена [6].

Диагностическая чувствительность использования ПЦР-метода определения мутаций в гене *K-ras* составила 88,7 %, диагностическая специфичность — 95,3 %, диагностическая эффективность — 97,8 %.

Гены *BRCA1* и *BRCA2* являются классическими опухолевыми супрессорами. Для инициации опухолевого роста, помимо врожденной мутации, в одном из аллелей необходима

инактивация второго аллеля, которая происходит уже в соматической клетке. Как правило, мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ведут к прекращению синтеза полноразмерных ядерных фосфопротеинов (1863 и 3495 аминокислот соответственно), которые за счет разнообразных белок-белковых взаимодействий участвуют в регуляции репарации ДНК и размножении клеток. Особенностью мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* является то, что они характерны для наследственных форм новообразований и значительно реже обнаруживаются в ненаследственных опухолях той же локализации [7].

При определении мутаций в гене *BRCA1* (185delAG) у 11 пациентов с раком поджелудочной железы выявлена в гетерозиготном состоянии 1 (6,7 %) мутация, а при детекции мутаций в гене *BRCA2* (6174delT) — 2 (13 %) мутации. Частота выявления мутаций в генах-супрессорах опухолевого роста *BRCA1* и *BRCA2* представлена на рисунке 3.



**Рисунок 3** — Частота выявления мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* у больных раком поджелудочной железы

Согласно литературным данным, мужчины-носители дефектных форм гена BRCA1 имеют невысокий риск развития РПЖ, в то время как мужчины-носители мутаций в гене BRCA2 имеют риск развития РПЖ в течение жизни в 20 % случаев.

Для оценки статуса метилирования гена p16INK4A исследовано 69 образцов опухолевой ткани больных раком поджелудочной железы и 13 биопсий ткани поджелудочной железы пациентов с хроническим псевдотуморозным панкреатитом.

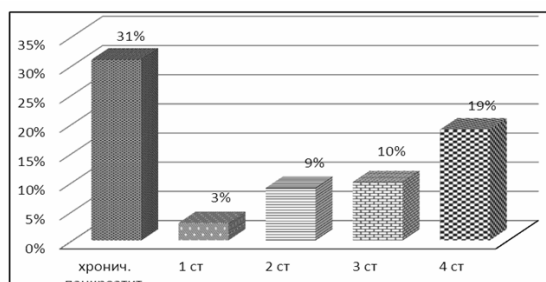
Аберрантное метилирование CpG-островков является ранним событием в процессе возникновения опухоли. Например, гиперметилирование промоторного региона гена супрессора опухолевого роста p16INK4A при плоскоклеточном раке легкого было обнаружено уже в гиперплазии. Мутации, делеции и метилирование гена p16INK4A, вызывающие потерю экспрессии одного или обоих его белковых продуктов, часто наблюдаются в наследственных и спорадических меланом, в большой группе других наследственных новообразований: раке под-

желудочной железы, пищевода, желчных путей, мочевого пузыря, Т- и В-клеточных острых лимфолейкозах, мезотелиомах, анапластических астроцитомах, глиобластомах и др. [8].

Мутации в гене p16 в опухолях редки и практически тканеспецифичны для рака поджелудочной железы. Известно, что снижение экспрессии гена p16INK ассоциировалось с худшей выживаемостью и с нарастанием морфологических изменений [9]. Считается, что мутации гена встречаются на самых ранних этапах канцерогенеза рака поджелудочной железы и даже при ранних формах неоплазии [10].

В проведенном исследовании по определению статуса метилирования промоторного участка гена p16 у 29 (41 %) пациентов с раком поджелудочной железы диагностирован метилированный промоторный участок, что можно связать с плохим прогнозом для жизни и резистентностью к химиотерапии в послеоперационном периоде [11].

Данные по клиническим стадиям РПЖ и частоте выявления метилированного промоторного участка гена p16INK4A представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4 — Частота выявления метилированного промоторного участка гена p16INK4A у пациентов с РПЖ и хроническим панкреатитом в зависимости от клинической стадии**

Как видно на рисунке 4, у пациентов с хроническим панкреатитом метилирование промоторного участка гена p16INK4A отмечено в 31 % случаев. Среди пациентов с раком поджелудочной железы с I стадией заболевания метилирование гена p16 выявлено у 3 %, при II стадии — у 9 %, III — 10 %, IV — у 19 % больных РПЖ.

Диагностическая чувствительность определения гиперметилирования промоторного участка гена p16INK4A в опухолевой ткани пациентов с раком поджелудочной железы составила 87,3 %, диагностическая специфичность — 98,1 %, диагностическая эффективность — 95,3 %.

#### **Заключение**

Выявление мутаций гена в протоонкогене K-ras при раке поджелудочной железы и хроническом псевдотуморозном панкреатите имеет высокую диагностическую ценность, которая характеризуется диагностической чувствительностью — 88,7 %, диагностической специфичностью — 95,3 %, диагностической эф-

фективностью — 97,8 %. Диагностика мутаций в гене K-ras у 63,6 % пациентов с псевдотуморозным панкреатитом сопряжена с высоким риском трансформации в аденокарциному поджелудочной железы.

Аберрантное гиперметилирование гена p16INK4A детектировано у 41 % пациентов с раком поджелудочной железы, что свидетельствует об агрессивном генотипе, устойчивости к стандартным методам терапии и неблагоприятном прогнозе.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Сравнительная характеристика результатов пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции и операции Вилла при злокачественных образованиях поджелудочной железы / Г. Ф. Муслимов [и др.] // J. Cerrahliq. — 2007. — Т. 1, № 9. — С. 65–74.
2. Xu, Z.-W. Molecular of pancreatic cancer / Z.-W. Xu, H. Friess, M. W. Buchler // J. of Exp. Oncol. — 2000. — № 22. — P. 8–14.
3. Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma / M. Tada [et al.] // Cancer Res. — 1993. — № 53. — P. 2472–2474.
4. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia / C. Caldas [et al.] // Cancer Res. — 1994. — № 54. — P. 3568–3573.

5. Analysis of K-ras oncogene mutations in chronic pancreatitis with ductal hyperplasia / J. A. Rivera. [et al.] // *Surgery*. — 1997. — Vol. 121. — P. 42–49.
6. Castells, A. K-ras mutations in DNA extracted from plasma of patients with pancreatic carcinoma: diagnostic utility and prognostic significance / A. Castells, Puig, J. Mora // *J. Clin. Oncology*. — 1999. — № 17. — P. 578–584.
7. Bradley, A. Introduction: BRCA1 and BRCA2 in mammary gland development and tumorigenesis / A. Bradley, D. Medina // *J. Mammary gland Biol/Neoplasia*. — 1998. — № 3(4). — P. 363–364.
8. Sherr, C. J. Pasing Ink4a/Arf: «pure» p16-null mice/ C. J. Sherr // *Cell*. — 2001. — Vol. 106. — P. 531–534.
9. Immunohistochemical analysis of p53 and MIB-1 in tissue specimens obtained from endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy for the diagnosis of solid pancreatic masses / T. Itoi [et al.] // *Oncol. Rep.* — 2005. — № 13. — P. 229–234.
10. Кочатков, А. В. Молекулярно-генетические факторы при раке поджелудочной железы / А. В. Кочатков, И. Б. Зборовская, В. А. Кубышкин // *Хирургия*. — 2003. — № 4. — С. 61–65.
11. Molecular alteration associated with improved survival in pancreatic cancer patients treated with radiation or Chemotherapy / S. T. Dergman [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 1998. — № 5. — P. 272–296.

Поступила 30.07.2012

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 546.799.4 + 546.799.5]:543.53

### РАДИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИЗОТОПОВ ПЛУТОНИЯ И АМЕРИЦИЯ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ АЛЬФА-СПЕКТРОМЕТРИЕЙ

А. К. Довнар, А. В. Лысенкова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены основные методы, применяемые в радиохимической подготовке образцов для альфа-спектрометрии, рассмотрены их преимущества и недостатки.

**Ключевые слова:** альфа-излучающие радионуклиды, альфа-спектрометрия, методы извлечения радионуклидов, методы концентрирования, разделения и очистки, методы приготовления счетных образцов.

### RADIOCHEMICAL METHODS FOR DETERMINATION OF PLUTONIUM AND AMERICIUM ISOTOPES IN ENVIRONMENTAL SAMPLES BY ALPHA-SPECTROMETRY

A. K. Dovnar, A. V. Lysenkova

Comel State Medical University

The article presents the principal methods used in radiochemical preparation of alpha-spectrometry samples as well as describes the major parameters of the methods, their advantages and drawbacks.

**Key words:** alpha emitters, alpha spectrometry, sample destruction methods, preconcentration, separation and purification methods, source preparation techniques.

#### Введение

Интенсивное развитие атомной энергетики и расширяющееся использование радиоактивных изотопов в медицине, космической технике и научных исследованиях обуславливают необходимость осуществления их надежного контроля в объектах окружающей среды и биологических материалах.

В последние три десятилетия, особенно в связи с Чернобыльской катастрофой, большое внимание во всем мире уделяют долгоживущим альфа-излучающим трансурановым элементам (ТУЭ) — изотопам  $^{238,239,240}\text{Pu}$  и  $^{241}\text{Am}$ . В результате аварии на Чернобыльской АЭС загрязнение территории Республики Беларусь изотопами  $^{238,239,240}\text{Pu}$  с плотностью более  $0,37 \text{ kBк/м}^2$  охватывает  $4,0 \text{ тыс. км}^2$ , или почти 2 % площади республики [1]. Более того, нали-

чие в чернобыльском выбросе значительного количества  $^{241}\text{Pu}$  ( $\beta$ -излучатель,  $T_{1/2} = 14,4$  года) приводит к увеличению содержания  $^{241}\text{Am}$  ( $T_{1/2} = 432$  года), который вследствие своей более высокой геохимической подвижности представляет еще большую радиологическую опасность, чем  $^{239}\text{Pu}$ . К настоящему времени около 70 % чернобыльского  $^{241}\text{Pu}$  уже распалось и превратилось в  $^{241}\text{Am}$ , причем активность этого изотопа продолжает увеличиваться и достигнет максимума к 2060 г., превысив активность суммы изотопов плутония приблизительно в два раза [2].

#### Методы, применяемые в радиохимической подготовке образцов для альфа-спектрометрии

Альфа-спектрометрия — широко распространенный метод определения активности альфа-излучающих трансурановых радионук-

лидов. Детекторы нескольких типов можно использовать для измерений активности: ионизационные камеры, пропорциональные счетчики, жидкостно-сцинтилляционные детекторы, полупроводниковые детекторы. Но наибольшее применение для идентификации и количественного определения альфа-излучающих нуклидов получили полупроводниковые детекторы, поскольку имеют высокое энергетическое разрешение, низкий уровень фона и относительно хорошую счетную эффективность [3]. Продукт современной технологии полупроводников, широко адаптированный в альфа-спектрометрии, — пассивированные ион-имплантированные планарные кремниевые детекторы (PIPS-детекторы). Счетная эффективность для этого вида детекторов находится в пределах от 10 до 45 % в зависимости от размера источника и детектора и расстояния «источник-детектор». Энергетическое разрешение (ПШПВ) составляет от 15 до 55 кэВ в зависимости от расстояния «источник-детектор», размера и толщины источника, а уровень фона — менее 0, 05 импульс/час/см<sup>2</sup> в диапазоне энергий от 3 до 8 МэВ.

Для обеспечения качественных результатов спектрометрического определения альфа-излучающих радионуклидов требуется надежное химическое разделение целевых радионуклидов от стабильных макро- и микрокомпонентов и мешающих радионуклидов, например, <sup>241</sup>Am (5,486 МэВ) и <sup>238</sup>Pu (5,499 МэВ), которое позволит минимизировать самопоглощение альфа-частиц в источнике и явления спектральной интерференции, способствующие уменьшению счетной эффективности и ухудшению энергетического разрешения альфа-спектра. По этой же причине существенным в альфа-спектрометрии является приготовление тонких источников [3].

Подготовка образца для альфа-спектрометрии включает следующие основные этапы:

1. Предварительная обработка.
2. Химическое разделение.
3. Изготовление счетного образца/источника.

#### 1. Предварительная обработка

**Твердые образцы** (почва, донные отложения, растения), прошедшие первичную подготовку к радиохимическому анализу (просеивание, измельчение), высушивают при 105 °С до постоянной массы. Разрушение органической части образцов в большинстве случаев проводят озолением в муфельной печи при 400–600 °С в течение 2–24 часов [4, 5, 6, 7]. Для контроля химического выхода радиохимической процедуры в анализируемые образцы добавляют трассеры: в случае определения изотопов плутония — <sup>242</sup>Pu (иногда <sup>236</sup>Pu или <sup>244</sup>Pu), америция — <sup>243</sup>Am.

Перед последующим химическим разделением целевые радионуклиды должны быть ос-

вобождены из матрицы образца и переведены в раствор. Это осуществляют либо кислотным воздействием, либо щелочным сплавлением.

Два метода кислотного воздействия используют для извлечения радионуклидов из зольных остатков анализируемых образцов: кислотное выщелачивание (частичное разрушение) и метод полного вскрытия образца. Выбор способа извлечения определяется природой образца и формами нахождения в нем радионуклидов. Так, при загрязнении объектов природной среды глобальными радиоактивными выпадениями, газоаэрозольными выбросами АЭС, содержащими растворимые формы ТУЭ, применяется метод кислотного выщелачивания. Из зольных остатков почв при кипячении в 7,5–8 М HNO<sub>3</sub> извлекается 91–97 % плутония [8]. Кроме того, в качестве выщелачивающих агентов применяются: HNO<sub>3</sub> конц. [9], 8 М HNO<sub>3</sub>-6 HCl [10], смесь 16М HNO<sub>3</sub>-12М HCl [7, 11, 12], 8М HNO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> конц. [6, 13] при нагревании на плитке (180–200 °С) в течение 2–6 часов.

Однако если целевые радионуклиды находятся в виде труднорастворимых соединений, например, PuO<sub>2</sub>, в анализируемых образцах, например, горячих частицах, выпавших после Чернобыльской аварии, а также в тех случаях, когда не известны формы нахождения радионуклидов, кислотное выщелачивание не является достаточным. Для полного разрушения матрицы и освобождения входящих в образец радионуклидов применяют обработку проб минеральными кислотами в присутствии HF, HClO<sub>4</sub> или окислителей (KClO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) [4, 5, 14].

Для извлечения радионуклидов из образцов почв могут также использоваться методы щелочного сплавления с гидроксидами, пероксидами, карбонатами, гидросульфатами, пиросульфатами или боратами щелочных металлов. При анализе почв, прокаленных при температуре более 700 °С, необходимо применять только метод сплавления, поскольку обработка минеральными кислотами в данном случае не приводит к количественному извлечению радионуклидов [15].

Сплавление — экстремально агрессивный метод, выполняемый при нагревании образца с плавнем, содержащим различные добавки, при атмосферном давлении в графитовом, никелевом или платиновом тигле. Смесь нагревается до температуры выше температуры плавления плавня (обычно более 1000 °С) в пламени горелки или в муфельной печи до тех пор, пока не образуется гомогенная масса, которую сразу или после охлаждения растворяют в разбавленных HNO<sub>3</sub> или HCl растворах [16, 17].

Сплавление является одним из самых эффективных методов разрушения твердых образцов, содержащих силикаты и труднораство-



римые соединения радионуклидов. Его главное преимущество — ограничение в использовании сильных кислот и отсутствие HF, которая для облегчения дальнейшего химического разделения обязательно должна быть удалена из анализируемого раствора (либо испарением с  $\text{HClO}_4$  или  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , либо комплексообразованием с  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ). Метод сплавления применим для небольшого количества анализируемого образца (до нескольких граммов), но становится ненадежным, когда масса превышает 5–10 граммов, что во многих случаях является необходимым.

**Водные образцы** (природная, сточная вода) сразу после отбора для анализа подкисляют до pH 1–2, поскольку частицы, образующиеся в результате гидролиза радионуклидов, имеют большое сродство к окружающим поверхностям, включая стенки контейнера. Твердые частицы, содержащиеся в анализируемом образце, необходимо отфильтровать и проанализировать на содержание радионуклидов как образец почвы. Трассер добавляется в анализируемый раствор после подкисления, чтобы предотвратить его гидролиз.

Радионуклиды обнаруживаются в природных водах во много раз более низких концентрациях, чем в других видах образцов окружающей среды. Соответствующая методу чувствительность иногда достигается, когда анализируется большой объем образца. В этом случае перед проведением операций по химическому разделению следует сконцентрировать анализируемый раствор до меньшего объема. Для образцов с низким содержанием солей для целей предварительного концентрирования может быть использован метод выпаривания. Но этот метод неприемлем как для больших объемов образцов (больше 10 л), так и для образцов, содержащих высокие уровни общих растворенных веществ, таких как морская вода. В этих случаях альтернативным методом предварительного концентрирования трассерных уровней содержания радионуклидов является соосаждение [7, 18, 19]. Более подробно этот метод будет рассмотрен ниже.

## 2. Химическое разделение и очистка

Для концентрирования ТУЭ из полученных растворов, разделения и очистки от естественных альфа-излучателей (уран, торий, актиний, продукты их распада) и химических элементов (щелочные и щелочноземельные металлы, железо, алюминий, кремний и др.), присутствующих в объектах природной среды в значительных количествах, используются методы соосаждения на коллекторах, сорбции на ионитах и комплексообразующих сорбентах, экстракции и экстракционной хроматографии. В большинстве методик применяется сочетание двух и более перечисленных методов.

### 2.1. Соосаждение

Соосаждение — метод, обычно используемый для предварительного концентрирова-

ния ТУЭ и удаления матричных компонентов из растворов образцов, следующий за выщелачиванием/полным вскрытием образца или щелочным сплавлением.

Соосаждение основано на выделении малорастворимого соединения, присутствующего в микроконцентрации, с осадком нерастворимого соединения макрокомпонента. Наличие у ТУЭ нескольких валентных форм объясняет их разное поведение в реакциях осаждения [20].

Наиболее часто для соосаждения ТУЭ используют следующие реагенты: фториды лантаноидов ( $\text{NdF}_3$ ,  $\text{LaF}_3$ ,  $\text{CeF}_3$ ),  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  или  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ , фосфаты ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{BiPO}_4$ ), кальций оксалат ( $\text{CaC}_2\text{O}_4$ ) [8, 12, 14, 15, 18, 20].

Фториды лантаноидов,  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  широко используются для разделения актиноидов от щелочных, большей части переходных металлов и анионов — сульфатов и фосфатов, мешающих ионообменным и экстракционно-хроматографическим операциям. Эти соосаждения позволяют также разделить 3-х- и 4-х-валентные актиноиды от 5-ти- и 6-валентных. Соосаждение Pu (III, IV), Am (III) с  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  предпочтительно использовать для образцов с высоким содержанием железа, которое при pH 5,5–6,0 образует растворимые комплексы со щавелевой кислотой и остается в растворе. Соосаждение с  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  или  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  — лучший метод концентрирования ТУЭ из больших объемов водных образцов (100–500 л).

Соосаждение актиноидов, особенно с  $\text{NdF}_3$  или  $\text{CeF}_3$ , является общим методом приготовления счетных препаратов для альфа-спектрометрии как альтернатива электроосаждению.

### 2.2. Жидкостная экстракция

Жидкостная экстракция применяется либо как метод предварительного концентрирования ТУЭ, либо как метод выделения индивидуальных радионуклидов.

Жидкостная экстракция — процесс распределения растворенного вещества между 2-мя несмешивающимися жидкими фазами, одной из которых в большинстве случаев является вода, а 2-й — несмешивающийся с водой избирательный органический растворитель (экстрагент). Задача экстракции состоит в том, чтобы полно и селективно перевести растворенное вещество из водной фазы в органическую. Этот переход из одного растворителя в другой происходит в результате разности концентраций и неодинаковой растворимости растворенного вещества в обоих растворителях. Извлечение металла в органическую фазу возможно только в том случае, если растворимость его соединений в органическом растворителе выше, чем в воде. Одно из условий проведения экстракции — нейтрализация заряда. Присутствующие в растворе ионы металлов необходимо перевести в незаряженный

комплекс либо в ионный ассоциат с подходящим ионом противоположного знака [21].

В случае анализа ТУЭ целевые радионуклиды, находящиеся в водном растворе после предварительной обработки, в результате экстракции переносятся в виде незаряженных комплексов металлов (хелатные комплексы, ионные пары) в органическую фазу. Достижимый эффект экстракции — концентрирование радионуклида(ов) и разделение от элементов матрицы образца и от элементов, которые могут мешать в последующем анализе. При экстракции из кислых растворов (наиболее распространенный метод), как правило, лучше всего экстрагируются ионы 4-х- и 6-валентных актиноидов, хуже — 3-х- и 5-валентных [22].

Для группового выделения ТУЭ и их разделения в качестве экстрагентов применяют амины, фосфоорганические и другие хелатообразующие соединения, а также их смеси: Д2ЭГФК (ди(2-диэтилгексил) ортофосфорная кислота), ТТА (теноилтрифторацетон), ТОА (трин-октиламин), ТИОА (триизооктиламин), ТОФО (триоктилфосфиноксид) и ТБФ (трибутилфосфат) [8, 13, 14, 15, 22].

Реэкстракцию ТУЭ осуществляют растворами азотной, соляной или серной кислот различной концентрации либо их смесями с фтороводородной, иодоводородной и щавелевой кислотами, перекисью водорода, солянокислым гидроксиламином, способствующими восстановлению Pu (IV) до Pu (III) либо образованию комплексных соединений с ТУЭ [14].

Главные преимущества экстракционных методов для разделения и концентрирования ТУЭ — высокая селективность, относительная простота эксперимента, быстрое и практически полное разделение валентных форм. Недостатком жидкостной экстракции являются некоторые трудности, связанные с фазовым разделением, и большие объемы органических растворителей, образующиеся в ходе разделительной процедуры.

### 2.3. Ионообменная хроматография

Метод ионообменной хроматографии основан на различной способности разделяемых ионов к ионному обмену с фиксированными ионами сорбента (ионита), образующимися в результате диссоциации ионогенных групп последнего. Разделение осуществляют в динамических условиях. В простейшем виде эти условия реализуются при прохождении анализируемого раствора через колонку, содержащую слой ионита.

Органические иониты (ионообменные смолы), которые преимущественно используются в настоящее время для разделения ТУЭ, представляют собой химически стойкие нерастворимые пространственные сополимеры, к которым прочно присоединены ионогенные группы, способные вступать в реакции обмена с ионами раствора.

Наибольшее распространение получили смолы, являющиеся сополимерами стирола и дивинилбензола, который осуществляет поперечную связанность полимерных цепочек [23]. В качестве ионогенных групп в катионитах выступают:  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{COOH}$ , фенольная и др.; в анионитах: аминогруппы, четвертичные аммониевые основания, например,  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{OH}^-$  и др.

Для быстрых ионообменных разделений преимущественное значение имеют быстродействующие и универсальные монофункциональные сильноосновные катиониты и аниониты. Для выделения и разделения ТУЭ чаще всего используют сильнокислотные катиониты, содержащие сульфогруппу ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ): КУ-2, Dowex-50, Амберлит IR-120; и сильноосновные аниониты, получаемые введением в смолы четвертичных аминогрупп: АВ-17, Dowex-1, BioRad AG 1, Амберлит IR-400.

Благодаря способности Pu (IV) образовывать анионные комплексы анионообменная хроматография является одним из самых широко применяемых методов разделения плутония [4, 5, 7, 9, 11, 13, 15]. В основе разделения плутония на анионообменнике лежит сильная адсорбция анионных комплексов  $[\text{Pu}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$ , образующихся в  $\text{HNO}_3$  среде. Большинство матричных элементов не может образовывать комплексы в этих условиях и не сорбируется на колонке, равно как и III, V и VI валентные состояния плутония и других трансурановых элементов, таких как америций. Торий подобно Pu (IV) образует сильные нитратные комплексы, в то время как уран образует только слабые комплексы и поэтому может быть легко отделен от плутония анионным обменом в азотнокислой среде.

Принимая во внимание различные валентные состояния плутония в растворах, важным моментом в анионообменном разделении плутония является стабилизация его четырехвалентного состояния. Для этих целей используют пероксид водорода, натрий нитрит и др. [6, 7, 11, 13, 16, 24]. Для ускорения конверсии и селективного превращения всего плутония в Pu (IV) может быть использована двухшаговая процедура: восстановление плутония до Pu (III) сильными восстановителями (Fe (II), гидразин) с последующим окислением Pu (III) до Pu (IV) нитритом. Для превращения всего плутония в Pu (IV) достаточно нескольких минут [4, 5, 6].

Ионообменное разделение плутония от матричных компонентов и радионуклидов состоит из следующих шагов: валентной стабилизации плутония в растворе образца, загрузки образца в анионообменную колонку в 7–8 М  $\text{HNO}_3$ , промывки колонки 7–8 М  $\text{HNO}_3$  для удаления большинства матричных компонентов, а также америция и урана, промывки 9–12 М  $\text{HCl}$  для удаления тория, и окончательно, элюи-

рования плутония, используя восстановитель, содержащий ( $\text{NH}_4\text{I}$ ,  $\text{HI}$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) раствор  $\text{HNO}_3$  или  $\text{HCl}$  [4–7, 9, 11, 13, 24].

Надо отметить, что катионообменные процессы используются гораздо реже, главным образом, для разделения америция от редкоземельных элементов [12, 13].

Метод ионообменной хроматографии имеет ряд достоинств: разделительная процедура проста и может быть при необходимости автоматизирована, небольшие количества радионуклидов могут быть сконцентрированы из больших объемов образцов, ионообменные смолы являются высокоспецифичными и имеют высокий фактор очистки. Недостатками метода являются продолжительность разделения, связанная с использованием больших колонок (объем 10–20 мл) и определенной скоростью пропускания растворов, и образование больших объемов вредных отходов из-за использования концентрированных растворов кислот во время ионообменных операций. Эти отходы могут быть загрязнены радионуклидами.

#### 2.4. Экстракционная хроматография (твердофазная экстракция)

Метод экстракционной хроматографии — это вариант сочетания жидкостной экстракции с техникой хроматографии, выполняемой на колонке. Экстракционно-хроматографические системы, в которых могут осуществляться операции предварительного концентрирования и разделения радионуклидов, состоят из трех компонентов: инертной твердой поддержки, стационарной фазы и мобильной фазы. Инертная твердая поддержка обычно выполнена из пористого кремния или органического полимера с размером частиц типично 50–150  $\mu\text{m}$ . Стационарная фаза — это молекулы экстрагента (или раствора экстрагента в органическом растворителе), которые либо ковалентно связаны с твердой поддержкой, либо сорбированы на ее частицах. Растворы кислот, обычно азотной или соляной, проходящие через гранулы смолы — это мобильная фаза. Actиноидные ионы, находящиеся в растворах, образуют комплексы с нитрат- или хлорид-ионами и адсорбируются стационарной фазой смолы. Поскольку сила удерживания зависит от раствора кислоты ( $\text{HNO}_3/\text{HCl}$ ), концентрации кислоты, дополнительных комплексообразующих агентов ( $\text{HF}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ) и окислительного состояния актиноидных ионов, удерживание и смывание различных нуклидов может быть контролируемым.

Последние несколько лет экстракционная хроматография рассматривается как весьма привлекательный метод, используемый для разделения ТУЭ [4, 6, 7, 16, 25] из-за значительного сокращения времени, легкости операционных процедур и надежности коммерческих актиноидно-специфичных смол, таких как

TEVA, TRU и UTEVA (Eichrom Technologies, США и Triskem International, Европа).

Стационарная фаза смолы TRU — смесь производного карбамоилметилфосфиноксида (КМФО) и трибутилфосфата (ТБФ) обеспечивает высокие коэффициенты распределения для 3-х-, 4-х- и 6-валентных актиноидов в 1–3 М  $\text{HNO}_3$  растворах и сильную зависимость их степени удерживания от концентрации кислоты и окислительного состояния актиноидов в  $\text{HCl}$  растворах, что лежит в основе их разделения. Единичная TRU колонка была использована для разделения америция, плутония и тория из растворов образцов почв и донных отложений [16, 25].

Смола TEVA содержит триалкилметиламмония нитрат — соль четвертичного аммониевого основания как стационарную фазу, имеет высокие коэффициенты распределения для четырехвалентных актиноидов ( $\text{Pu}$  (IV),  $\text{Th}$  (IV)), обеспечивает их селективную сорбцию в виде нитратных комплексов из 2–4 М  $\text{HNO}_3$  растворов и очистку от 3-х- ( $\text{Am}$  (III)) и шестивалентных ( $\text{U}$  (VI)) актиноидов и матричных элементов. Разделение  $\text{Pu}$  (IV) и  $\text{Th}$  (IV) происходит при элюировании  $\text{HCl}$  растворами разной концентрации ( $\text{Th}$  (IV) — 6 М  $\text{HCl}$ ,  $\text{Pu}$  (IV) — 0,5 М  $\text{HCl}$ ) [6]. Другое важное направление применения TEVA — разделение америция от редкоземельных элементов [17].

Экстрагент в UTEVA смоле, диамил-амилфосфонат (ДА[АФ]) сорбирует 4-х- и 6-валентные актиноиды из 3–8 М  $\text{HNO}_3$  растворов и обеспечивает очистку от трехвалентных актиноидов и большей части матричных элементов. Единичная UTEVA колонка может быть использована для разделения тория и урана, но чаще UTEVA используется в комбинации с TRU. Использование тандема UTEVA-TRU позволяет в 1-й колонке разделить уран и торий, а во 2-й — америций и плутоний [16, 25].

Экстракционная хроматография — быстрый и селективный метод разделения радионуклидов, производящий меньше отходов растворов кислот, чем ионообменная хроматография и жидкостная экстракция. Кроме того, в ряде случаев экстракционная хроматография имеет преимущества перед обычной экстракцией. Поскольку анализируемый раствор, содержащий разделяемые элементы, непрерывно протекает через новые слои сорбента, эффект частичного разделения, достигаемый при экстракции в статических условиях, оказывается многократно усиленным. Ограничение в использовании экстракционно-хроматографических смол связано с их высокой стоимостью и возможным аналитическим сбоем (засорение колонки, вспенивание смолы, низкий выход целевого радионуклида и др.) для образцов с высоким содержанием мешающих матричных компонентов.

### 3. Изготовление счетного образца/источника

Основным требованием, предъявляемым к счетным образцам для альфа-спектрометрии, является получение тонкого и однородного по толщине и распределению слоя альфа-излучающего элемента в отсутствие посторонних веществ, приводящих в особых случаях к деградации альфа-спектра.

Короткий (10–100 мкм) пробег типичных альфа-частиц в твердых материалах объясняет требование геометрии «тонкого слоя» и проведения измерений под вакуумом. Тонкий счетный образец необходим для предотвращения явления самоадсорбции альфа-частиц в веществе. В случае «толстого» источника (часто благодаря лантаноидам и железу) происходит размывание пиков и смещение их к более низким энергиям в альфа-спектре. Надежное химическое разделение также позволит избежать спектральной интерференции, обусловленной малым различием в энергии альфа-частиц некоторых альфа-излучателей.

Испарение, соосаждение, электростатическое осаждение, вакуумная сублимация, катодное распыление и другие методы используются для приготовления счетных образцов для альфа-спектрометрии [3, 15]. Но наибольшее применение получили методы соосаждения [4, 5, 16] и электроосаждения [6, 7, 9, 11, 12, 13].

При получении счетного образца методом соосаждения определяемый радионуклид осаждают с небольшими количествами (обычно 50–100 мкг) редкоземельных элементов-носителей (Ce, Nd, La и т. д.). Элементы-носители могут быть осаждены в виде фторидов (при добавлении фтористоводородной кислоты) либо гидроксидов (при добавлении гидроксида аммония). Осадок отфильтровывается через мембранный фильтр с размером пор 0,1 мкм, который высушивается, укрепляется на подложке и используется для альфа-спектрометрии. Этот метод быстр, недорог и обеспечивает разрешение, близкое к получаемому при электролитическом осаждении, практически при том же выходе.

Способ электролитического осаждения состоит в том, что радиоактивный изотоп, находящийся в растворенном состоянии в растворе электролита, под воздействием электрического тока осаждается на одном из электродов — катоде (диск из нержавеющей стали, меди, никеля или др.), который контактирует с электролитом одной поверхностью. Анод всегда из платины. Электролитическое осаждение осуществляют в ячейке, которую включают в электрическую цепь вместе с приборами измерения и регулирования силы тока и напряжения.

На полноту осаждения радиоизотопа влияют величина тока, продолжительность электролиза, тип ячейки, размеры анода, катода, выбор элек-

тролита, величина pH буферного раствора и другие параметры, которые для конкретных условий и конкретного радионуклида устанавливают опытным путем, поскольку при ультрамалых концентрациях радионуклидов уравнение Нернста, позволяющее рассчитать потенциал выделения определенного иона, не выполняется.

При проведении электролиза в разборной электролитической ячейке из тефлона (объем 50 мл, высота 60 мм, диаметр активного пятна 25 мм) 99,8 % выход плутония обеспечивает воспроизведение следующих условий электролиза:  $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4/\text{NH}_4\text{Cl}$  буферный раствор с  $\text{pH} = 2,5$  (10 мл), сила тока — 0,8 А, напряжение — 10 В, время электролиза — 1 час [26]. Количественное осаждение америция осуществляется при электролизе из 2 % сульфатно-аммонийного буферного раствора с  $\text{pH} = 3–4$  (10 мл), силой тока — 0,8 А, напряжением — 10 В и временем электролиза — 1 час 15 мин [27].

Наилучшие источники для альфа-спектрометрии получают электролитическим осаждением — хорошо воспроизводимые, долговечные, особо тонкие образцы с равномерным распределением вещества по площади активного слоя, обеспечивающее высокое разрешение альфа-спектра. Однако подготовка счетного образца электролитическим осаждением требует затрат времени (1–2 ч на один образец), подходящего оборудования, что является ограничениями для использования данного метода.

#### Заключение

В статье рассмотрены основные методы извлечения ТУЭ из природных образцов, концентрирования и выделения из полученных растворов, методы приготовления счетных образцов, применяемые в настоящее время в радиохимических процедурах подготовки образцов для альфа-спектрометрии, их преимущества и недостатки.

На практике, то есть при разработке новых и усовершенствовании имеющихся методик радиохимической пробоподготовки счетных образцов для альфа-спектрометрии, выбор того или иного метода определяется исходя из целей, стоящих перед исследователем, характера и массы образца, предполагаемого уровня загрязнения, наличия реактивов и аппаратуры, других показателей, обеспечивающих минимальные пределы обнаружения и надежность полученных результатов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 20 лет после Чернобыльской катастрофы: последствия в республике Беларусь и их преодоление. Национальный доклад / под ред. В. Е. Шевчука, В. Л. Гурачевского. — Минск: Комитет по проблемам последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС при СМ РБ, 2006. — 112 с.
2. Герменчук, М. Г. Прогноз радиоактивного загрязнения окружающей среды на территории Беларуси после Чернобыльской катастрофы / М. Г. Герменчук [и др.] // Международное сотрудничество Чернобылю/ Сб. тез. докл. VI конф. Междунар. Чернобыльского центра — Славутич, 2003. — 220 с.
3. Xiaolin, H. Critical comparison of radiometric and mass spectrometric methods for the determination of radionuclides in environmental,

- biological and nuclear waste samples / Hou Xiaolin, Per Roos // *Analytica Chimica Acta*. — 2008. — Vol. 608. — P. 105–139.
4. *Moreno, J.* Combined procedure for determination of  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{241}\text{Am}$  and  $\text{Pu}$  radionuclides in soil samples / J. Moreno [at al.] // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. — 1997. — Vol. 226. — P. 279–284.
5. *Larosa, J. J.* Radiochemical methods used by the IAEA's laboratories at Seibersdorf for the determination of  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{144}\text{Ce}$  and  $\text{Pu}$  radionuclides in environmental samples collected for the international Chernobyl project / J. J. Larosa [at al.] // *Journal of Environmental Radioactivity*. — 1992. — № 17. — P. 183–209.
6. *Chamizo, E.* Isolation of  $\text{Pu}$ -isotopes from environmental samples using ion chromatography for accelerator mass spectrometry and alpha spectrometry / E. Chamizo [at al.] // *Analytica Chimica Acta*. — 2008. — Vol. 606. — P. 239–245.
7. International Atomic Energy Agency (IAEA) Generic procedures for monitoring in a nuclear or radiological emergency / IAEA-TECDOC-1092. ISSN 1011-4289. Vienna, 1999
8. *Павлоцкая, Ф. И.* Основные принципы радиохимического анализа объектов природной среды и методы определения радионуклидов стронция и трансурановых элементов / Ф. И. Павлоцкая // *Журнал аналитической химии*. — 1997. — Т. 52, № 2. — С. 126–143.
9. *Salar Amoli, H.* Rapid analysis of americium and plutonium in environmental samples by alpha-spectrometry / H. Salar Amoli, J. Barker // *Indian Journal of Chemistry*. — 2007. — Vol. 46a. — P. 1618–1620.
10. *Kim, G.* Efficient preconcentration and separation of actinide elements from large soil and sediment samples / G. Kim, W. C. Burnett, E. P. Horwitz // *Analytical Chemistry*. — 2000. — Vol. 72. — № 20. — P. 4882–4887.
11. *Chu, N. Y. C.* Plutonium determination in soil by leaching and ion-exchange separation / Norton Y. Chu // *Analytical Chemistry*. — 1971. — Vol. 43, № 3. — P. 449–452.
12. *Holm, E.* A method for ion-exchange separation of low levels of americium in environmental samples / E. Holm, S. Ballestra, R. Fukai // *Talanta*. — 1979. — Vol. 26. — P. 791–794.
13. Совершенствование методик радиохимического анализа  $^{90}\text{Sr}$  и трансурановых элементов в объектах агробиосферы / Н. В. Дударева [и др.] // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. — 2011. — № 1 (5). — С. 159–166.
14. *Павлоцкая, Ф. И.* Определение трансурановых элементов в объектах природной среды / Ф. И. Павлоцкая, Б. Ф. Мясоедов // *Радиохимия*. — 1996. — Т. 38, № 3. — С. 193–209.
15. *Астафуров, В. И.* Определение плутония в объектах окружающей среды и биологических материалах / В. И. Астафуров, Н. А. Землянухина // *Радиохимия*. — 1984. — № 1. — С. 119–133.
16. Rapid method for the determination of actinides in soil and sediment samples by alpha spectrometry / N. Vajda [at al.] // *Radiochimica Acta*. — 2009. — Vol. 97, № 8. — P. 395–401.
17. Rapid procedure for plutonium and uranium determination in soils using a borate fusion followed by ion-exchange and extraction chromatography / I. Croudace [at al.] // *Analytica Chimica Acta*. — 1998. — Vol. 371. — P. 217–225.
18. Nordic nuclear safety research NKS-129 ISBN 87-7893-191/ RADCHEM 2005 — Radiochemical analysis in emergency and routine situations // Institute for Energy Technology, Norway, 2006. — P. 15–18.
19. *Мясоедов, Б. Ф.* Проблемы анализа природных объектов при определении содержания и форм нахождения / Б. Ф. Мясоедов, А. П. Новиков, Ф. И. Павлоцкая // *Журнал аналитической химии*. — 1996. — Т. 51, № 1. — С. 124–130.
20. Аналитическая химия трансплутониевых элементов / Б. Ф. Мясоедов [и др.]. — М.: Наука, 1972. — С. 167–182.
21. *Улахович, Н. А.* Экстракция как метод разделения и концентрирования / Н. А. Улахович // *Соросовский образовательный журнал*. — 1999. — № 6. — С. 39–46.
22. *Мясоедов, Б. Ф.* Методы разделения и концентрирования в решении актуальных проблем радиохимии / Б. Ф. Мясоедов // *Российский химический журнал*. — 2005. — Т. XLIX, № 2. — С. 64–67.
23. Радиохимия и химия ядерных процессов / Под ред. А. Н. Мурина, В. Д. Нефедова, В. П. Шведова. — Л.: Госхимиздат, 1960. — С. 386–391.
24. Методика определения плутония в почве / Ф. И. Павлоцкая [и др.] // *Радиохимия*. — 1984. — № 4. — С. 460–466.
25. Development of extraction chromatographic separation procedures for the simultaneous determination of actinides / N. Vajda [at al.] // *Radiochimica Acta*. — 2009. — Vol. 97, № 1. — P. 9–16.
26. *Довнар, А. К.* Метод электролитического приготовления счетных образцов для альфа-спектрометрического определения изотопов плутония / А. К. Довнар, А. Б. Кухтевич // *Сб. тез. II Межд. конф. «Физические методы в экологии, биологии и медицине»*. — Львов – Ворохта, Украина, 2009. — С. 138–139.
27. *Довнар, А. К.* Определение оптимальных условий для электроосаждения америция / А. К. Довнар, Н. В. Дударева, А. Б. Кухтевич // *Матер. 10 Межд. конф. «Сахаровские чтения 2010 г.: экологические проблемы XXI в.»*. — Минск, 2010. — Ч. 2. — С. 31–32.

Поступила 14.09.2012

УДК: 546.15

## ТБК-АКТИВНЫЕ ПРОДУКТЫ ПЕРИКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ЭРИТРОЦИТОВ В УЗ-ПОЛЕ И ПРИ НАЛИЧИИ ЭТАНОЛА

В. А. Игнатенко, А. В. Лысенкова, А. Л. Калинин, А. Л. Казушик

Гомельский государственный медицинский университет

Получены новые данные об образовании активного продукта — тиобарбитуровой кислоты (ТБК) из этилового спирта, имеющего максимум поглощения света на длине волны 532 нм, при взаимодействии с радикалами кислорода, которые возникают в водных растворах под действием ультразвуковых волн. Результаты образования ТБК-активных продуктов подтверждены в эксперименте по защите мембран эритроцитов этанолом от перекисного окисления в ультразвуковом поле и прямым действием ультразвука на растворы этанола. Предложен предполагаемый механизм образования ТБК-активного продукта, малонового диальдегида (МДА) из раствора спирта при взаимодействии с радикалами кислорода в нормальных условиях. Показаны механизмы образования молекулярного йода и железа (III) в ультразвуковом поле. Обсуждается роль спирта в образовании молекулярного йода, железа и перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембран эритроцита.

**Ключевые слова:** ТБК-активные продукты, малоновый диальдегид, радикалы кислорода, йод, железо, эритроциты, тени эритроцитов мет и окси форм, ультразвук, ПОЛ.

## TBA-ACTIVE PRODUCTS OF LIPID PEROXIDATION IN ERYTHROCYTES OF ULTRASONIC FIELD AND IN THE PRESENCE OF ETHANOL

V. A. Ignatenko, A. V. Lysenkova, A. L. Kalinin, A. L. Kazuschyk

Gomel State Medical University

There are new data that provide evidence on formation of the active product of TBA from ethanol which has maximum light absorption at a wavelength of 532 nm in the interaction with oxygen radicals, which occur in aque-

ous solutions under the effect of ultrasonic waves. The results of the formation of TBA active products are confirmed in an experiment on protection of erythrocyte membranes from ethanol peroxidation in an ultrasonic field and the direct effect of ultrasound on ethanol solutions. We proposed a chemical mechanism of the alleged TBA active product, malondialdehyde from alcohol solution in the interaction with oxygen radicals in normal conditions. The mechanisms of formation of molecular iodine and iron three-plus in an ultrasonic field were illustrated. The role of alcohol in the formation of molecular iodine, iron and lipid peroxidation of erythrocyte membranes is still being discussed.

**Key words:** TBA-active products, malondialdehyde radicals of oxygen, iodine, iron, red blood cells, red blood cells met the shade and oxy forms, ultrasound, POL.

Радикалы кислорода (АФК-активные формы кислорода) образуются в ходе процессов, связанных с транспортом электронов по дыхательной цепи. В обычных условиях на генерацию АФК расходуется от 1 до 5 % потребляемого кислорода. Эта величина может существенно возрастать при изменении кислородного бюджета организма — при гипероксии или гипоксии. При последовательном восстановлении молекулярного кислорода происходит образование супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала. Радикалы кислорода являются инициаторами повреждения мембран клеток за счет перекисного окисления липидов.

ПОЛ начинается с внедрения свободного радикала в липидный слой мембран или липопротеинов. Чаще всего это радикал гидроксила. Будучи небольшой по размеру незаряженной частицей, он способен проникать в толщу гидрофобного липидного слоя и вступать в химическое взаимодействие с полиненасыщенными жирными кислотами, входящими в состав биологических мембран и липопротеинов плазмы крови. При этом образуются липидные радикалы, гидроперекиси. Гидроперекиси неустойчивы, их распад приводит к появлению разнообразных вторичных и конечных продуктов ПОЛ, представляющих собой высокотоксичные соединения (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, шиффовы основания и др.), которые оказывают повреждающее действие на мембраны и клеточные структуры. Простым и доступным методом определения продуктов перекисного окисления липидов является определение малонового диальдегида (МДА) в реакции с ТБК [1].

#### **Цель работы**

Получение в модельных опытах радикалов кислорода, доказательство их действия на вещество, использование веществ, поглощающих и инактивирующих радикалы кислорода, иницирование ПОЛ в эритроцитах и определение ТБК-активных продуктов. В качестве модели были взяты водные среды, на которые воздействовали ультразвуковыми волнами.

#### **Материалы и методы**

В работе использовали ультразвуковые колебания частоты 880 кГц от ультразвукового терапевтического аппарата УТП-1 с изменяемой интенсивностью 0,2–2 Вт/см<sup>2</sup>, получаемые с кварцевого излучателя диаметром 4 см. Растворы исследуемых веществ, подвергаемые

действию ультразвуковых колебаний, помещали в стеклянный сосуд, закрывали и ставили на кварцевый излучатель ультразвуковой головки. Ультразвуковая головка помещалась в сосуд, через который циркулирует охлажденная вода, подаваемая насосом термостата U-10 для охлаждения излучателя и облучаемой пробы.

В качестве ловушек радикалов ОН и Н использовали растворы этилового спирта.

В проделанных экспериментах исследуемыми веществами были KI, FeSO<sub>4</sub>, этанол, эритроциты окси и мет формы, тени эритроцитов окси и мет формы.

Количество образовавшегося из водных растворов KI и FeSO<sub>4</sub>, I<sub>2</sub> максимум оптического поглощения на  $\lambda = 350$  нм и Fe<sup>3+</sup> максимум оптического поглощения на  $\lambda = 305$  нм. В УФ-области спектра определяли на спектрофотометре СФ-46 на 5-й, 10-й, 15-й, 20-й, 25-й, 30-й минутах действия ультразвука. Аналогично определяли образование I<sub>2</sub> и Fe<sup>3+</sup> под действием УЗ при добавлении в растворы спирта.

ПОЛ определяли по ТБК-активным продуктам. При взаимодействии МДА с двумя молекулами ТБК при температуре 90–100 °С образуется окрашенный триметиновый комплекс с максимумом поглощения при 532 нм. Для этих целей применяли следующие реактивы: трихлоруксусная кислота (ТХУ) — 30 % раствор; ТБК — 0,75 % раствор; физиологический раствор NaCl 0,15 М.

Взвесь отмытых эритроцитов облучают ультразвуком, аналогично облучают и тени, получаемые из эритроцитов.

ТБК-активные продукты определяли следующим образом. В центрифужную пробирку вносили 0,1 мл взвеси эритроцитов, 1,9 мл раствора гемолитика (воды) и тщательно перемешивали; затем добавляли 2 мл 30 % ТХУ и 2 мл 0,75 % ТБК, вновь перемешивали. Пробирку выдерживали в кипящей водяной бане в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры центрифугировали (10 мин, 3000 об./мин). Центрифугат спектрофотометрировали в кювете с рабочей длиной 10 мм при 532 нм против контроля.

Расчет концентрации МДА (С) проводят по формуле:

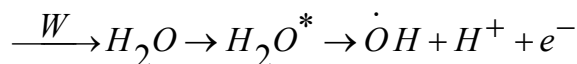
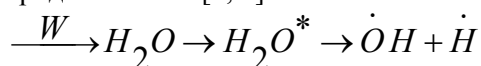
$$C = D \cdot 50 / 1,56 \text{ нМоль/мл эритроцитов,}$$

где D — оптическая плотность; 50 — разведение; 1,56 — молярный коэффициент экстинкции МДА.

В данной работе использовали реактивы: KI «хч» и FeSO<sub>4</sub> х 7H<sub>2</sub>O «хч», производство «Реанал», спирт ректификат, ТБК «ч», ТХУ.

**Результаты и их обсуждение**

Известно, что, распространяясь в среде, ультразвуковые волны оказывают на нее действие как носитель энергии. Поглощенная H<sub>2</sub>O энергия приводит к образованию радикалов кислорода по схеме [2, 3]:



То есть гидроксильный радикал (·OH), как и другие активные частицы, образуется при действии УЗ на воду в атмосфере воздуха. Существенным является то, что с увеличением концентрации кислорода в воздухе число свободных радикалов возрастает. Действие радикалов кислорода на растворы различных веществ представлены в таблице 1.

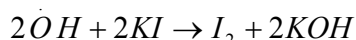
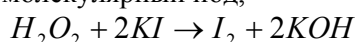
Таблица 1 — Кинетика образования молекулярного I<sub>2</sub> и Fe<sup>3+</sup> из водных растворов KI и FeSO<sub>4</sub> в УЗ-поле 880 кГц, интенсивностью 2 Вт/см<sup>2</sup> и при наличии этанола (эт)

№ п/п	Водные растворы KI и FeSO <sub>4</sub> , их концентрации	Оптическая плотность полученного I <sub>2</sub> на λ = 350 нм и концентрации Fe <sup>3+</sup> 1•10 <sup>-3</sup> М на λ = 305нм (5,6)				
		0 мин	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин
1	KI 0,09 М + УЗ	0	0,035	0,075	0,145	0,215
2	KI 0,12 М + УЗ	0	0,040	0,080	0,160	0,240
3	KI 0,09М + 2,5М эт + УЗ	0	0	0	0,040	0,080
4	KI 0,12М + 2,5М эт + УЗ	0	0	0	0,050	0,095
5	FeSO <sub>4</sub> 1•10 <sup>-3</sup> М + УЗ	0	0,51	0,92	1,02	—
6	FeSO <sub>4</sub> 1•10 <sup>-3</sup> М + 1М эт + УЗ	0	0	0,01	0	0

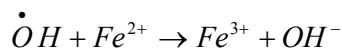
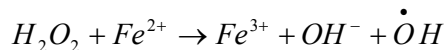
*Примечание.* Относительная ошибка во всех экспериментах не превышает 5 %.

Под действием УЗ происходит образование молекулярного йода и Fe<sup>3+</sup>, таблица 1 (1; 2; 3; 4; 5; 6). Образование молекулярного йода доказывали качественной реакцией с крахмалом (появление синего окрашивания).

При взаимодействии KI с гидроксильным радикалом или водород пероксидом образуется молекулярный йод. При добавлении в водный раствор KI водорода пероксида в растворе образуется молекулярный йод,



Аналогично и для случая образования Fe<sup>3+</sup> из раствора FeSO<sub>4</sub>:

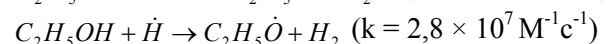
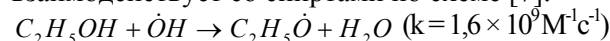


На причастность гидроксильного радикала или водород пероксида в образовании молекулярного йода и Fe<sup>3+</sup> из водных растворах KI и FeSO<sub>4</sub> указывают следующие эксперименты. При добавлении в систему водных растворов KI и FeSO<sub>4</sub> этанола под действием УЗ в течение десяти минут молекулярный йод и Fe<sup>3+</sup> не образуются, таблица 1 (3; 4; 6).

В работе [4] показаны превращения этилового спирта при взаимодействии со свободными радикалами. Известно, что радикалы H и OH взаимодействуют с молекулами этилового спирта с константами скорости K = 2,8 × 10<sup>7</sup> и K =

1,6 × 10<sup>9</sup> м<sup>3</sup>/(кмоль с) соответственно, а гидратированный электрон — с K= 10<sup>5</sup> м<sup>3</sup>/(кмоль с) [5] и с (определенной методом импульсного фотолиза) [6] K = 4,3 × 10<sup>2</sup> м<sup>3</sup>/(кмоль с).

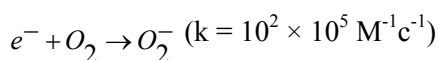
Известно, что гидроксильный радикал взаимодействует со спиртами по схеме [7]:



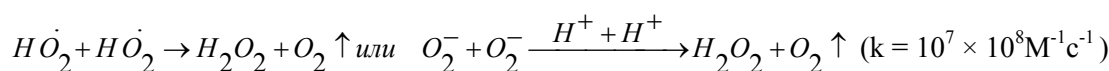
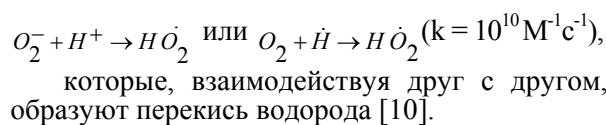
В водном растворе C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH под действием УЗ вследствие высокой упругости паров спирта происходит перехват гидроксильного радикала с образованием этоксид радикала.

В ультразвуковом поле при наличии кислорода происходит взаимодействие гидроксильного радикала с альфа-гидроксиэтильным радикалом спирта с константой K= 4,3 × 10<sup>9</sup> м<sup>3</sup>/(кмоль с) [8] с последующим образованием уксусного альдегида, уксусной кислоты и водород пероксида.

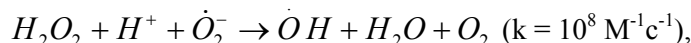
С увеличением концентрации кислорода выход уксусного альдегида возрастает. В этом случае этанол выполняет роль перехватчика гидроксильных радикалов, и появляется возможность возникновения электрона. Образовавшийся электрон может взаимодействовать с водой, и тогда появляется гидратированный электрон, который может существовать в водной среде до 600 миллисекунд [9]. Ультразвуковой выход гидратированного электрона под действием ультразвука соответствует ультразвуковому выходу гидроксильного радикала. В этих случаях при наличии в растворе молекул кислорода вероятен процесс образования супероксидного ион-радикала по реакции:



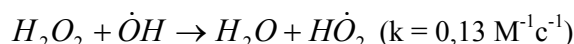
В свою очередь,  $O_2^-$ , взаимодействуя с  $H^+$ , образует гидропероксидный радикал:



$H_2O_2$  может инактивироваться при взаимодействии с  $O_2^-$



образуя гидроксильный радикал  $\dot{O}H$ , или с  $\dot{O}H$ , образуя гидропероксидный радикал  $H\dot{O}_2$



Представленная информация определяет роль ультразвука в образовании кислородных радикалов в водной среде, их действие на вещество и роль спирта как скэвенджера радикалов кислорода.

Известно, что свободные радикалы кислорода инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое можно получить при действии ультразвука на водную взвесь эритроцитов.

Действие ультразвуковых колебаний на взвесь эритроцитов в изотоническом растворе NaCl приводит к гемолизу эритроцитов.

Основной причиной гемолиза является механическое действие ультразвуковых волн на мембрану эритроцита [11, 12].

Наряду с механическим действием УЗ-колебаний на мембраны эритроцитов действуют и свободные радикалы, которые возникают в водной среде под действием ультразвуковых волн. В работах [13, 14] авторы отмечают, что

свободные радикалы, действующие на мембрану клетки, вызывают как перекисное окисление липидов мембраны, так и действуют на белки мембраны и приводят к лизису клетки. С увеличением мощности ультразвуковых колебаний, действующих на водные взвеси эритроцитов в 0,15 М NaCl, увеличивается число гидроксильных радикалов, которые подвергают мембраны эритроцитов дополнительному воздействию.

После воздействия ультразвука на отмытые тени эритроцитов наблюдали образование продуктов перекисного окисления липидов, таблица 2. Причем количество образовавшихся продуктов перекисного окисления липидов, определяемое с помощью ТБК, возрастало с увеличением времени сонолиза, таблица 2 (1; 8; 9; 10; 11). Спирты в малых концентрациях оказывали выраженный ингибирующий эффект на перекисное окисление липидов, таблица 2 (7).

Таблица 2 — Кинетика образования ТБК-активных продуктов МДА в УЗ-поле 880 кГц, интенсивностью 2 Вт/см<sup>2</sup>

№ п/п	Облучаемые вещества	Концентрация МДА $\times 10^4$ М, время действия УЗ, 880 кГц, интенсивность 2 Вт/см <sup>2</sup>					
		5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин
1	Тени эритроцитов	0,66	1,50	2,5	3,33	4,00	4,33
2	Тени эритроцитов + $10^{-4}$ М этанола	0,16	0,33	0,66	1,66	3,5	7,83
3	Тени эритроцитов + $10^{-3}$ М этанола	0,83	1,67	2,83	3,33	4,67	5,50
4	Тени эритроцитов + $10^{-2}$ М этанола	1,00	2,83	4,67	5,83	7,50	9,00
5	Разность №4–№1	0,33	0,83	1,67	2,50	3,50	4,67
6	Разность №3–№1	0,16	0,16	0,33	0,83	0,67	1,16
7	Разность №2–№1	0	0	0	0	0,16	0,35
8	Тени окси эритроцитов	0,27	0,64	1,10	1,65	2,85	3,7
9	Гемолизат окси эритроцитов	0,09	0,28	0,37	0,74	1,01	1,47
10	Эритроциты	0,05	0,09	0,14	0,18	0,28	0,37
11	Гемолизат мет эритроцитов	0,59	1,47	2,43	3,25	3,95	4,33

Примечание. Относительная ошибка во всех экспериментах не превышает 5 %.

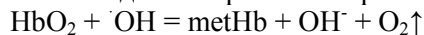
Большие концентрации оксиНв ( $10^{-3}$  М), добавленные к взвеси теней эритроцитов, резко ингибируют процессы перекисного окисле-

ния липидов в ультразвуковом поле, регистрируемые по образованию малонового диальдегида, таблица 2 (9 и 1).



Альдегидные продукты перекисного окисления липидов в отличие от теней эритроцитов не образуются в значительных количествах за одинаковые промежутки времени озвучивания, таблица 2 (10).

Гемоглобин при этом окисляется частично в метНв вследствие протекания реакций



Если озвучивать эритроциты, содержащие гемоглобин в форме метНв, то уровень продуктов перекисного окисления возрастает, но все же остается меньшим, чем в случае мембран, отмытых от гемоглобина, таблица 2 (1 и 11).

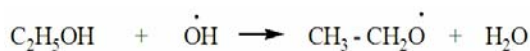
Вероятно, гидроксильные радикалы, генерируемые воздействием ультразвука или при реакции Фентона с ионами переходных металлов, перехватываются молекулами Нв и не достигают мембран эритроцитов. Это позволяет предположить, что Нв, а точнее его простетическая группа — гем, выполняет защитную роль, выступая в качестве «ловушки» свободных радикалов.

Протекание ПОЛ под действием УЗ ингибируется добавлением «ловушек» гидроксильных радикалов спиртов, таблица 2 (7 и 1), что свидетельствует о роли ОН радикалов. Наиболее эффективно ингибируют реакции ПОЛ в эритроцитах оксиНв, добавленный к взвеси эритроцитарных мембран, таблица 2 (10; 9 и 1).

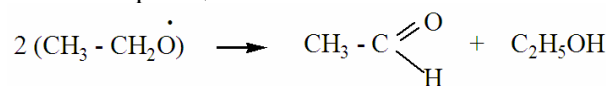
Этот результат понятен в связи с его высокой эффективностью захвата ОН радикалов. Для этилового спирта — «ловушки» свободных радикалов обнаружены различные эффекты на ПОЛ в зависимости от концентрации скэванджира. Так, при низких концентрациях —  $10^{-4}$  М — этанол ингибирует образование МДА, таблица 2 (2 и 1), а при  $10^{-2}$  и  $10^{-3}$  М наблюдали возрастание концентрации образования продуктов ПОЛ, таблица 2 (4; 3 и 1)

Действие этанола на эритроцитарную мембрану многофакторно и не сводится к ингибированию реакций ПОЛ вследствие перехвата радикалов. Как известно, этанол вызывает гемолиз эритроцитов при комнатной температуре при концентрациях выше 3,0 М. Гемолиз существенно ингибируется сахарами, что позволяет предполагать его протекание по коллоидноосмотическому механизму. При меньших концентрациях спирта (ниже 1,0 М) гемолиз красных кровяных клеток не наблюдается, а изменяются реологические свойства, текучесть мембран эритроцитов. Поэтому повышение стабильности эритроцитарных мембран к действию УЗ в присутствии этанола вряд ли можно прямо связать с перехватом ОН радикалов.

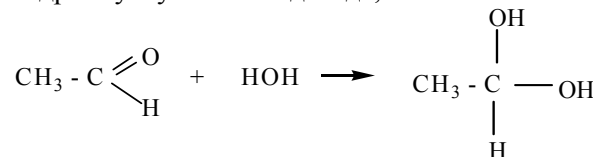
Но наряду с этим сами молекулы спирта находятся в ультразвуковом поле и с ними, могут происходить следующие превращения [4]:



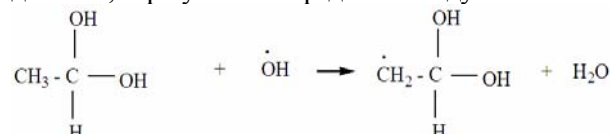
где из полученных двух этоксид радикалов, возможно, получаются ацетальдегид и этанол по реакции



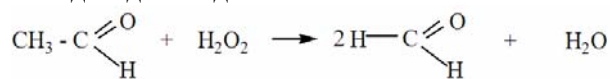
В водной среде возможно образование гидрата уксусного альдегида,



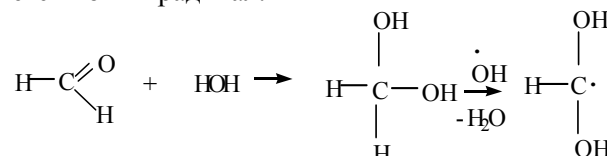
который, взаимодействуя с гидроксильным радикалом, образует новый радикал и воду по схеме:



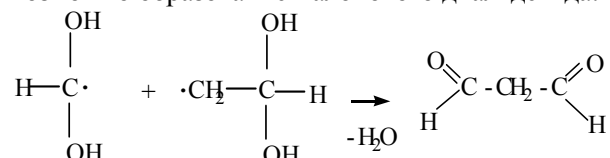
При взаимодействии ацетальдегида с водород пероксидом образуются две молекулы формальдегида и вода:



Формальдегид при взаимодействии с водой образует неустойчивый гидрат, при действии на который гидроксид радикалом образуется новый радикал:



В результате рекомбинации двух радикалов возможно образование малонового диальдегида:



Вероятно, по предлагаемой выше схеме и можно получить малоновый диальдегид в эксперименте при облучении этанола и метанола ультразвуком. Проба облученного этанола при добавлении ТБК, ТХУ и кипячении 15 минут давала розовую окраску с максимумом поглощения на  $\lambda = 532$  нм, что соответствует максимуму оптической плотности поглощения малонового альдегида. Оптическая плотность поглощения ТБК-активного продукта при действии ультразвука на спирт пропорционально зависит от длительности действия ультразвука. Для доказательства возможности образования формальдегида облучали по 30 минут этанол и метанол и сразу после облучения смешали равные объемы спиртов и добавили водород пероксид, а также ТБК, ТХУ и кипятили 15 минут. Полученные пробы дали розовую окраску с максимумом поглоще-

ния на  $\lambda = 532$  нм. Учитывая вышеприведенный механизм образования МДА можно объяснить данные, представленные в таблице 2 (5 и 6). Результаты данных под номерами 5 и 6, вероятно, и представляют собой ТБК-активный продукт превращения спирта под действием ультразвука. Представленные реакции химического превращения являются предполагаемым механизмом образования малонового диальдегида.

#### Заключение

В эксперименте получены новые данные об образовании ТБК-активных продуктов из этилового спирта, имеющие поглощение света на длине волны 532 нм, при взаимодействии с АФК, которые возникают в водных растворах под действием ультразвуковых волн. Результаты образования ТБК-активных продуктов подтверждены в эксперименте по защите мембран эритроцитов этанолом от перекисного окисления в ультразвуковом поле и прямым действием ультразвука на растворы этанола. Предложен предполагаемый химический механизм образования ТБК-активного продукта — малонового диальдегида из раствора спирта при взаимодействии с радикалами кислорода в нормальных условиях.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. — М.: Наука, 1972. — 252 с.

2. Маргулис, М. А. Звукохимические реакции и сонолюминесценция / М. А. Маргулис. — М., 1986. — 260 с.

3. Маргулис, М. А. Основы звукохимии / М. А. Маргулис. — М.: Химия, 1984. — 260 с.

4. Freeman, G. R. Radiation chemistry of ethanol: A review of data on yields, reactions rates parameters and spectral properties of transients / G. R. Freeman // NSRDS-NBS, 1974. — № 48. — P. 56.

5. Hart, E. T. A review of the radiation chemistry of the hydrated electron in aqueous solution / E. T. Hart, J. K. Thomas, S. A. Gordon // Radiat. Res. — 1964. — Vol. 21, № 4. — P. 74–87.

6. Anbar, M. A. Selected specific rates of transients from water in aqueous solution. 1. Hydrated electron / M. A. Anbar, M. B. Ross // NSRDS-NBS, 1973. — № 43. — P. 1–59.

7. Петряев, Е. П. Радиационная химия бифункциональных органических соединений / Е. П. Петряев, О. И. Шадьро. — Минск: Унисерситетское, 1986. — 168 с.

8. Adams, G. E. Pulse radiolysis studies on the oxidation of organic radicals in aqueous solution / G. E. Adams, R. L. Willson // Trans. Faraday Soc. — 1969. — Vol. 65, № 9. — P. 2981–2987.

9. Маргулис, М. А. О механизме многопузырьковой сонолюминесценции / М. А. Маргулис // Журнал физической химии. — 2006. — Т. 80, № 10. — С. 1908–1913.

10. Химия и ультразвук / под ред. А. С. Козьмина. — М.: Мир, 1993. — С. 560.

11. Хенох, М. А. Действие криолиза и ультразвуковых колебаний на растворы актомиозин / М. А. Хенох, Г. П. Пинаев, Е. А. Ковалева // Реакция клеток на экстремальное воздействие. — М.: Изд. АН СССР, 1963. — С. 6–13.

12. Kowalski, H. Biofizyczne efekty oddziaływania polaultradźwiękowego na erytrocyty krwi obwodowej / H. Kowalski // Pol. prz. radiol. — 1986. — Vol. 50, № 3. — P. 147–154.

13. Chatter, S. N. Membrane lipid peroxidation and its pathological consequences / S. N. Chatter, S. Agarwal, A. Kumarjana // Indian J. Biochem and Biophys. — 1988. — Vol. 25, № 1–2. — P. 25–31.

14. Kumat, J. A. Ultrasonic radiation induced lipid peroxidation in liposomal membrane / J. A. Kumat // Radiat. arid Environ. Biophys. — 1986. — Vol. 25, № 4. — P. 303–314.

Поступила 02.08.2012

УДК 616.1.9-055.5

## ИЗУЧЕНИЕ МИГРАЦИИ ЭКЗОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев, А. Н. Кондрачук, С. Л. Ачинович, Б. Б. Осипов

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

**Цель исследования:** изучить миграцию мезенхимальных стволовых клеток, введенных в организм лабораторных животных с индуцированным токсическим гепатитом.

**Материалы и методы:** лабораторные крысы линии Вистар; СС<sub>1</sub>-индуцированный токсический гепатит; мезенхимальные стволовые клетки из жировой ткани (выделение, культивирование и окраска флуоресцентным красителем РКН 67); введение меченных мезенхимальных стволовых клеток в организм крыс; флуоресцентная микроскопия криосрезов органов.

**Результаты:** Анализируя изображения флуоресцентной микроскопии органов крыс, было отмечено присутствие очагов яркой желто-зеленой флуоресценции размером с клетку (предположительно меченных мезенхимальных стволовых клеток) на фоне аутофлуоресценции цитоплазмы клеток зеленоватого цвета и красной флуоресценции ядер. Было выявлено, что распространенность этих очагов по различным органам отличалась. Наибольшая плотность очагов была отмечена в селезенке и в печени при хроническом гепатите. В почках, миокарде, легких в редких случаях отмечались единичные очаги яркой флуоресценции и случаи сомнительно-позитивных элементов.

**Заключение:** При внутривенном введении меченных мезенхимальных стволовых клеток обнаружены очаги специфической флуоресценции в селезенке у здоровых и больных животных и в печени у крыс с хроническим гепатитом. Это может свидетельствовать о тропности МСК к селезенке и поврежденной печени. Наблюдалась тенденция к увеличению концентрации очагов от 1-х к 5-м суткам наблюдения.

**Ключевые слова:** крысы линии Вистар, СС<sub>1</sub>-модель хронического гепатита, мезенхимальные стволовые клетки, флуоресцентная микроскопия.

## STUDY OF EXOGENOUS MESENCHYMAL STEM CELL MIGRATION AT EXPERIMENT

A. G. Skuratov, D. R. Petreniov, A. N. Kondrachuk, S. L. Achinovich, B. B. Osipov

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary

**Objective:** to study the migration of mesenchymal stem cells introduced into the body of laboratory animals with induced toxic hepatitis.

**Materials and Methods:** Wistar laboratory rats; CCl<sub>4</sub>-induced toxic hepatitis, mesenchymal stem cells from adipose tissue (isolation, cultivation and coloring by fluorescence PKH 67), the introduction of mesenchymal stem cells in rats, fluorescent microscopy of the organ cryo- images.

**Results:** The analysis of the rats' fluorescence microscopy images revealed the presence of bright yellow-green cell size fluorescence foci (presumably of marked mesenchymal stem cells) caused by greenish cytoplasm autofluorescence and red nucleus fluorescence. It was found that the prevalence of these foci in various organs was differed. The highest density of the foci was observed in spleen and liver in chronic hepatitis. In kidneys, myocardium, lungs, in rare cases, there were isolated foci of bright fluorescence and cases of doubtfully positive cells.

**Conclusion:** The intravenous administration of marked mesenchymal stem cells revealed specific fluorescent foci in the spleen of both the healthy and sick animals and in the liver of the rats with chronic hepatitis. This may be indicative of MSC's tropism to spleen and injured liver. There was a trend to increase the concentration of the foci from the first to the fifth day of observation.

**Key words:** Wistar rats, CCl<sub>4</sub>-model of chronic hepatitis, mesenchymal stem cells, fluorescent microscopy.

**Введение**

В последние годы внимание ученых во всем мире направлено на изучение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и их влияние на репаративные процессы в поврежденных органах и тканях организма [2, 3, 6, 12, 13, 14, 15]. Проблема лечения цирроза печени, развивающегося на фоне хронического гепатита (ХГ), сохраняет свою актуальность, несмотря на разработку и внедрение новых способов лечения [7, 8]. Единственным эффективным вариантом является трансплантация печени, применение которой лимитировано нехваткой донорских органов и высокими материальными затратами. Применение клеточной трансплантации с использованием мезенхимальных стволовых клеток может стать альтернативой органной трансплантации или «мостом» к ней для пациентов, находящихся в листе ожидания [1, 5]. Однако существует множество неисследованных и спорных вопросов, касающихся эффективности применения экзогенных МСК при ХГ [9, 10, 11].

**Цель исследования**

Изучить миграцию мезенхимальных стволовых клеток, введенных в организм лабораторных животных с индуцированным токсическим гепатитом.

**Материалы и методы**

Использовались лабораторные крысы линии Вистар (ядро F, самцы, масса тела 180-200 граммов). Выделение и культивирование МСК из жировой ткани крыс проводили по стандартной методике [11]. Для экспериментов использовали МСК второго пассажа.

Моделирование токсического гепатита проводили путем внутрибрюшинного введения 50 % раствора ССl<sub>4</sub> (четырёххлористый углерод, тетрачлорметан) на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела 2 раза в неделю. Для потенцирования развития цирроза печени вместо питьевой воды давали 5 % раствор этилового спирта.

Для изучения миграционной активности МСК после их трансплантации в организм лабораторных животных производили окрашивание МСК с помощью флуоресцентного красителя РКН 67 с эмиссией 502 нм (Sigma, Германия) (рисунок 1).

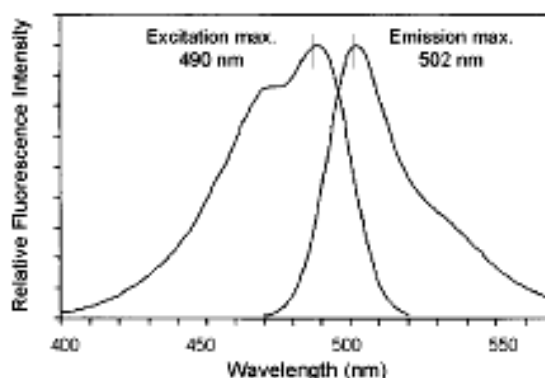


Рисунок 1 — Флуоресцентные характеристики РКН 67

Степень окрашивания МСК оценивали методом проточной цитометрии (прибор FC-500 «Beckman Coulter», США). Процент РКН-позитивных клеток составил 96 % (рисунок 2). Для контраста дополнительно производили окраску ядер клеток

пропидий йодидом (PI), дающим красное свечение. Для трансплантации лабораторным животным окрашенные РКН 67 МСК ресуспендировали в D-PBS и вводили в концентрации  $0,5-1 \times 10^6$  клеток/мл на сайт введения на животное.

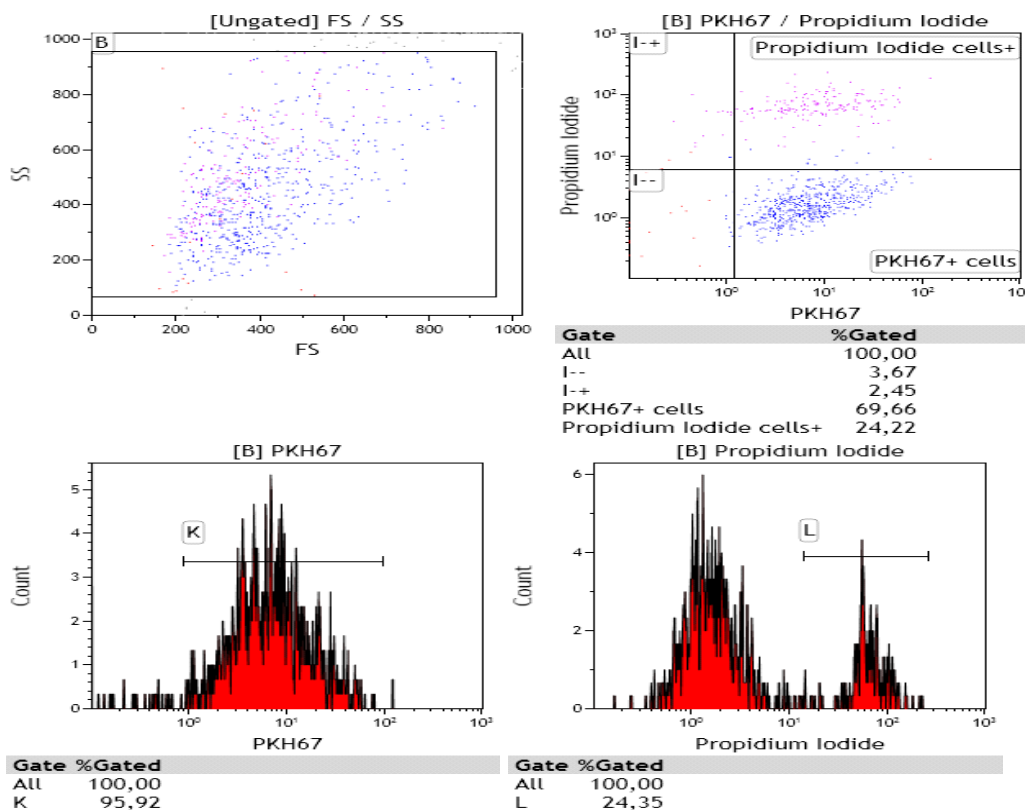


Рисунок 2 — Проточная цитометрия МСК, меченных РКН 67 и PI

**Методика введения суспензии МСК в хвостовую вену крысы**

Производили согревание задней части туловища и хвоста под настольной лампой в течение 2 минут. Под кратковременным ингаляционным эфирным наркозом в положении крысы на животе обрабатывали ее хвост антисептиком («Септоцид»). У основания хвоста накладывали резиновый жгут. Пункцию боковой (правой или левой) хвостовой вены про-

изводили на границе средней и дистальной трети хвоста с помощью инсулиновой иглы (контроль нахождения иглы в вене по поступлению крови в шприц) и медленно вводили взвесь МСК, предварительно сняв резиновый жгут. Концентрация МСК во взвеси составляла  $2 \times 10^6$  в мл, объем введенной взвеси — 0,5 мл. После извлечения иглы при необходимости производили остановку кровотечения из места укола прижатием на 3–5 минут (рисунок 3).



Рисунок 3 — Введение МСК в хвостовую вену

Животных выводили из эксперимента через 1 и 5 суток. Из органов животных (печень, селезенка, легкое, почка, сердце) изготавливали криосрезы, изучали их на флуоресцентном микроскопе NIKON Eclipse E200.

### Результаты и обсуждение

Через 2 месяца назначения тетрахлорметана у крыс развилась картина хронического токсического гепатита с переходом в цирроз (рисунок 4).

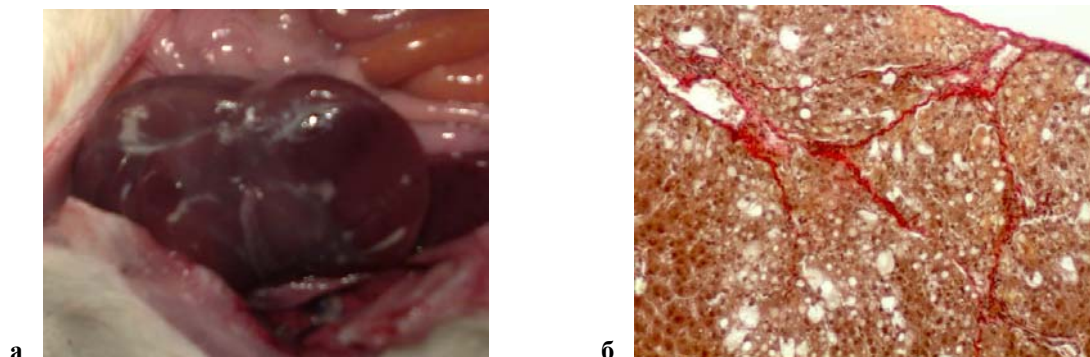


Рисунок 4 — Макрокартина токсического хронического гепатита крысы (а); ткань печени крысы при постнекротическом циррозе (б): формирование мультилобулярных ложных долек, разделенных полями соединительной ткани, периллюлярный и центролобулярный фиброз, жировая дистрофия гепатоцитов.  $\times 100$ . Окраска по Ван-Гизон

### Флуоресцентная микроскопия криопрепаратов

**Печень здоровой крысы.** Гепатоциты относительно однородные, многогранные и реже — округлой формы с четкими контурами, хорошо выраженной цитоплазмой и округлыми несколько эксцентрически расположенными интенсивно окрашенными ядрами. Крупные ядра и двуядерные клетки встречаются в 7 % случаев. Ядра флуоресцируют красным цветом, цитоплазма клеток — зеленым. Специфическая флуоресценция МСК не определяется.

**Селезенка здоровой крысы.** Вокруг центральных артерий определяются лимфоидные фолликулы, умеренно выраженные с наличием лимфоидных клеток разной степени зрелости.

Ядра лимфоцитов округлые с интенсивной люминесценцией красного цвета. Цитоплазма слабо выраженная с зеленоватым свечением. Ретикулярные клетки в красном фильтре люминесцируют зеленоватым цветом. Яркие очаги флуоресценции (предположительно, меченные МСК) определяются вокруг центральной артерии в фолликулах белой пульпы до 16 клеток в одном фолликуле (48 МСК в одном поле зрения  $\times 100$ ). Фолликул селезенки представлен клетками лимфоидного ряда разной степени зрелости, ядра крупные, округлые, люминесцируют красным цветом. Цитоплазма выражена слабо, люминесцирует зеленым цветом. МСК до 16 в одном поле зрения  $\times 400$  (рисунок 5).

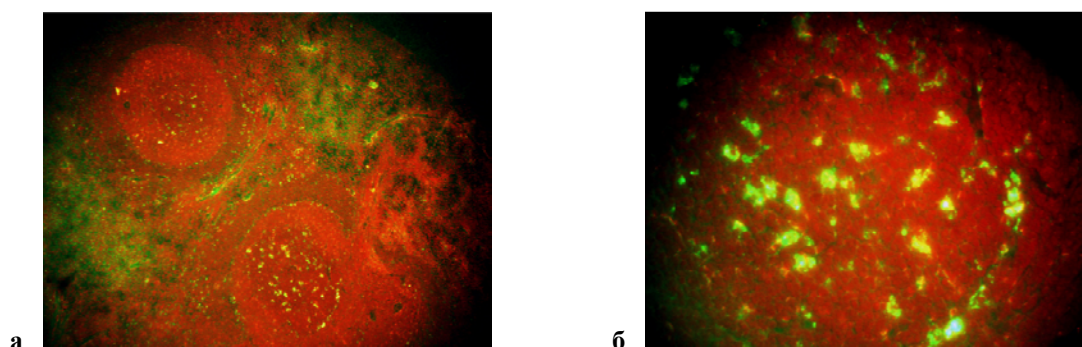


Рисунок 5 — Флуоресцентная микроскопия криопрепарата селезенки здоровой крысы на 5 сутки (объектив  $\times 10$  (а),  $\times 40$  (б))

МСК определяются вокруг центральной артерии в фолликулах белой пульпы до 82 клеток в одном фолликуле, в красной пульпе — 65 (147 МСК в одном поле зрения  $\times 100$ ). Фолликул селезенки представлен клетками лимфоид-

ного ряда разной степени зрелости, ядра крупные, округлые, люминесцируют красным цветом. Цитоплазма выражена слабо, люминесцирует зеленым цветом. МСК до 41 в одном поле зрения ( $\times 400$ ).

### Крысы с хроническим тетрахлорметановым гепатитом

**Печень.** Гепатоциты относительно однородные, многогранные и реже — округлой формы с четкими контурами, хорошо выраженной цитоплазмой и округлыми несколько эксцентрически

расположенными интенсивно окрашенными ядрами. Крупные ядра и двуядерные клетки встречаются в 7 % случаев. Ядра люминесцируют красным цветом, цитоплазма клеток — зеленым. Определяются до 17 МСК, преимущественно, вокруг портальных трактов (рисунок 6).

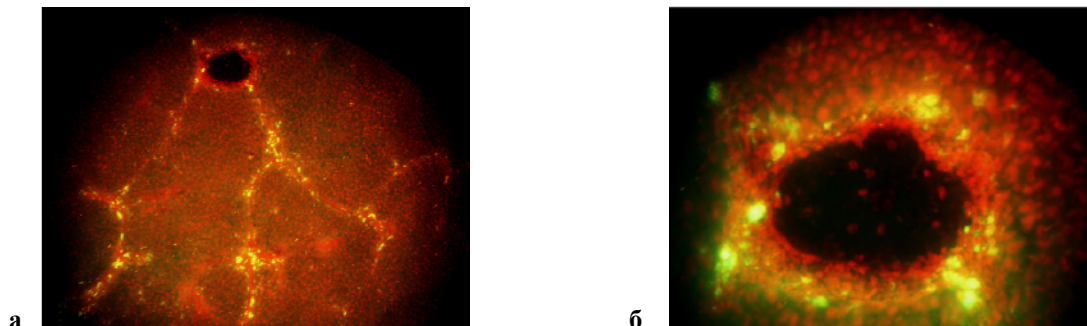


Рисунок 6 — Флуоресцентная микроскопия криопрепарата печени крысы с ХГ на 5 сутки (объектив  $\times 10$  (а),  $\times 40$  (б))

Гепатоциты многогранные, кубической и призматической, местами разной величины и формы. До 11 % клеток имеют более крупные ядра и встречаются двуядерные клетки. Цитоплазма хорошо развита, ядрышки маленькие: 1–2. Цитоплазма люминесцирует зеленым цветом, ядра красные. Определяется 107 МСК (в поле зрения  $\times 100$ ), 39 МСК (в поле зрения  $\times 400$ ) с преимущественной локализацией по ходу портальных трактов, местами диффузно проникают в дольки.

**Селезенка.** Вокруг центральных артерий определяются лимфоидные фолликулы, умеренно выраженные с наличием лимфоидных клеток разной степени зрелости. Ядра лимфоцитов округлые

с интенсивной люминесценцией красного цвета. Цитоплазма слабо выраженная с зеленоватым свечением. Ретикулярные клетки в красном фильтре люминесцируют зеленоватым цветом. МСК определяются вокруг центральной артерии в фолликулах белой пульпы до 22 (1 сутки) и до 54 (5 сутки) клеток в одном фолликуле, 20 клеток в красной пульпе (42 (1 сутки), 250 (5 сутки) МСК в одном поле зрения  $\times 100$ ). Фолликул селезенки представлен клетками лимфоидного ряда разной степени зрелости, ядра крупные, округлые, люминесцируют красным цветом. Цитоплазма выражена слабо, люминесцирует зеленым цветом. МСК до 24 (74) в одном поле зрения  $\times 400$  (рисунок 7).

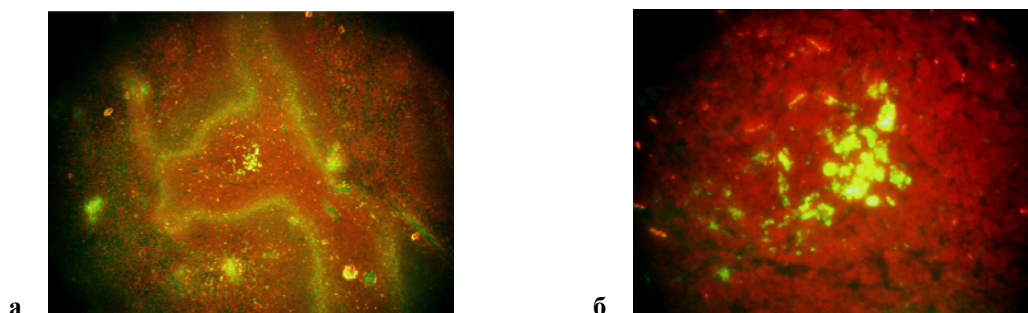


Рисунок 7 — Флуоресцентная микроскопия криопрепарата селезенки крысы с ХГ на 5 сутки (объектив  $\times 10$  (а),  $\times 40$  (б))

В других органах (почки, миокард, легкие) специфической флуоресценции МСК выявлено не было.

### Заключение

При анализе изображения флуоресцентной микроскопии органов крыс, было отмечено присутствие очагов яркой желто-зеленой флуоресценции размером с клетку (предположительно меченных РКН67 МСК) на фоне аутофлуоресценции цитоплазмы клеток зеле-

новатого цвета и красной флуоресценции ядер (PI). Было выявлено, что распространенность этих очагов по различным органам отличалась. Наибольшая плотность очагов была отмечена в селезенке и в печени при хроническом гепатите. В почках, миокарде, легких в редких случаях отмечались единичные очаги яркой флуоресценции и случаи сомнительно-положительных элементов.

Так как при внутривенном введении меченных МСК были обнаружены очаги специфической флуоресценции в селезенке у здоровых и больных животных и в печени у крыс с ХГ, то это может свидетельствовать о тропности МСК к селезенке и поврежденной печени. Наблюдалась тенденция к увеличению плотности очагов от 1 к 5 суткам наблюдения.

Следует продолжить исследования, подтверждающие специфичность флуоресценции в органах и присутствие в них МСК, а также дальнейшую миграционную активность МСК.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Долгих, М. С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток / М. С. Долгих // Биомедицинская химия. — 2008. — Т. 54, Вып.4. — С. 376–391.
2. Кирик, В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // Журн. АМН України. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 576–604.
3. Яргин, С. В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу / С. В. Яргин // Цитология. — 2010, Т. 52, № 11. — С. 918–920.
4. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse compact bone / H. Zhu [et al.] // Nat Protoc. — 2010. — № 5(3). — P. 550–560.
5. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes / A. Banas [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 219–228.
6. Barry, F. P. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization / F. P. Barry, J. M. Murphy // Int J. Biochem Cell Biol. — 2004. — № 36(4). — P. 568–584.
7. Dan, Y. Y. Liver stem cells: a scientific and clinical perspective / Y. Y. Dan, G. C. Yeoh // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — № 23. — P. 687–698.
8. Fausto, N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells / N. Fausto // Hepatology. — 2004. — № 39. — P. 1477–1487.
9. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver / T. G. Fellous [et al.] // Hepatology. — 2009. — № 49. — P. 1655–1663.
10. Fitzpatrick, E. Human hepatocyte transplantation: state of the art / E. Fitzpatrick, R. R. Mitry, A. Dhawan // J. Intern. Med. — 2009. — Vol. 266. — P. 339–357.
11. Fluorescent cell labeling for in vivo and in vitro cell tracking / P. K. Horan [et al.] // Methods in Cell Biology. — 1990. — Vol. 33. — P. 469.
12. Gokhale, P. J. A prospective on stem cell research / P. J. Gokhale, P. W. Andrews // Semin Reprod Med. — 2006. — Vol. 24(5). — P. 289–297.
13. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P. A. Zuk [et al.] // Mol Biol Cell. — 2002. — Vol. 13(12). — P. 4279–4295.
14. Meirelles, Lda S. Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells / Lda. S. Meirelles, N. B. Nardi // Front Biosci. — 2009. — Vol. 14. — P. 4281–4298.
15. Meirelles, Lda S. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells / A. I. Caplan, N. B. Nardi // Stem Cells. — 2008. — Vol. 26(9). — P. 2287–2299.

Поступила 09.11.2012

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 615.9: [628/52 6 661/727.1]

### ИССЛЕДОВАНИЯ СТРОИТЕЛЬНО-ИНТЕРЬЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЕ В АГГРАВИРОВАННЫХ УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ

В. М. Василькевич, Л. В. Половинкин

Республиканский научно-практический центр гигиены, г. Минск

Проведены санитарно-химические исследования с целью экспериментального установления агgravированных условий моделирования строительно-интерьерных полимерных материалов, позволяющих ускорить проведение их гигиенической оценки, а также выявить индикаторные (приоритетные) загрязнители воздуха помещений, мигрирующие из полимерных материалов. Для исследований в климатической камере объемом 0,12 м<sup>3</sup> были взяты 54 образца основных видов полимерных материалов. В результате проведенных исследований экспериментально установлены агgravированные условия моделирования полимерных материалов (температура 50 ± 2 °С; относительная влажность 60 ± 5 %), позволяющие увеличить степень эмиссии индикаторных веществ, мигрирующих из них, и сократить в 3 раза экспозиционное время по сравнению со стандартными условиями. Также установлен перечень мигрирующих из полимерных материалов индикаторных веществ, который зависит от вида полимерной основы.

Ключевые слова: полимерные материалы, агgravированные условия, индикаторные вещества.

### STUDIES OF CONSTRUCTION AND INTERIOR POLYMER-BASED MATERIALS IN AGGRAVATED MODELING CONDITIONS

V. M. Vasilkevich, L. V. Polovinkin

Republican Research Center for Hygiene, Minsk

To determine the experimental aggravated conditions for modeling construction and interior design of polymeric materials making it possible to expedite their hygienic assessment and to identify indicator (priority) indoor air contaminants migrating from polymeric materials, the sanitary-chemical studies have been conducted. 54 samples of basic

polymers were collected for research in a climate chamber of 0,12 m<sup>3</sup>. The experimental studies resulted in the determination of aggravated modeling conditions for polymer materials (temperature of 50 ± 2 °C, relative humidity 60 ± 5%), which made it possible to increase the level of indicator substance emission migrating from them, and to reduce the exposure time by 3 times, compared with the standard conditions. The list of tracer substances migrating from the polymeric materials, which depends on a type of the polymer matrix was also identified.

Key words: polymer materials, aggravated conditions, indicator substances.

### **Введение**

Внутренняя среда современных жилых помещений (жилые дома, административные и общественные здания) все чаще становится объектом пристального внимания гигиенистов, экологов, инженеров, строителей. Этот факт не случаен, принимая во внимание то, что большинство людей проводит в помещениях до 90 % времени. В странах Европейского союза подчеркивается социально-экономическая значимость проблемы ухудшения качества воздуха в офисных помещениях, что по оценке экспертов приводит к снижению продуктивности труда и проявляется большими экономическими потерями [1, 2].

На долю строительно-интерьерных материалов на полимерной основе (ПМ) приходится наибольшее число поллютантов воздушной среды помещений, содержание которых в ряде случаев превышает гигиенический норматив в 1,3–25,6 раза для атмосферного воздуха, а по фенолу, стиролу, формальдегиду отмечены концентрации, которые превышают гигиенические нормативы для воздуха рабочей зоны [3].

Наиболее эффективным и надежным способом контроля и снижения загрязнения воздуха помещений вредными химическими веществами, выделяющимися из строительно-интерьерных ПМ, является выбор наиболее экологичных (низко-эмиссионных) материалов при проведении предварительной лабораторно-инструментальной оценки (данная группа мероприятий объединена ВОЗ под общим названием «контроль источника») [4].

Определение эмиссии вредных химических веществ из ПМ в условиях лаборатории традиционно проводится при помощи климатических (испытательных) камер различного объема.

Использование климатических камер является одним из наиболее объективных стандартизованных методов в практике определения эмиссии химических веществ из ПМ, позволяющее получать точные результаты и достигать высокой степени извлечения химических веществ из исследуемого образца.

Однако данный метод имеет некоторые недостатки, ограничивающие его использование. Так, проведение испытаний в климатической камере требует значительного времени до установления равновесной концентрации, на протяжении которого необходимо ежедневно проводить определение концентраций мигри-

рующего из образца контролируемого химического вещества. Данная процедура, включающая отбор проб и инструментальное определение концентраций вещества в готовой пробе, трудоемка и проводится с использованием дорогостоящего оборудования и расходных материалов.

Исходя из изложенного выше, становится очевидным актуальность вопроса разработки и использования ускоренных методов санитарно-химических исследований ПМ как с целью совершенствования и оптимизации методологии санитарно-гигиенической экспертизы данных материалов, так и для повышения эффективности внутреннего контроля самим производителем ПМ.

### **Материалы и методы**

Для проведения санитарно-химических исследований выполнен анализ рецептур, области применения, технических характеристик 54 образцов ПМ, используемых в жилищном строительстве, изготовлении изделий, товаров и предметов внутренней обстановки помещений жилых, общественных и административных зданий. Определен перечень веществ, которые могут мигрировать из данных образцов.

Для исследований были использованы следующие виды строительно-интерьерных ПМ, изготовленных отечественными и зарубежными производителями:

#### **I. Поливинилхлоридные:**

— линолеумы на основе ПВХ, в том числе подлежащие применению в помещениях с особым санитарно-эпидемическим режимом (10 образцов), изделия из ПВХ — панели и профили (5 образцов), линолеум ПВХ (4 образца), отделочно-интерьерная пленка (1 образец).

**II. Синтетические каучуки на основе бутадиена и сополимеров бутадиена с акрилонитрилом и стиролом (6 образцов):**

— адгезивы (2 образца), АБС-профиль (4 образец).

#### **III. Полистирольные (12 образцов):**

— обои (5 образец), штукатурка для внутренних работ (1 образец), декоративная потолочная панель (1 образец), межкомнатная перегородка (1 образец), корпус бытовой техники, компьютера, принтера (4 образца).

#### **IV. Эпоксидные смолы (4 образца):**

— адгезивы (6 образцов).

#### **V. Полиэфирные смолы (3 образца):**

— стеклопластик (2 образца), штукатурка для внутренних работ (1 образец).



VI. Материалы на основе винилового спирта и его производных (9 образцов):

— виниловые обои, обои бумажные с виниловым покрытием (5 образцов), виниловый сайдинг для внутренних работ (4 образца).

VII. Материалы на основе фенолформальдегидных и меламинформальдегидных смол (3 образца):

— ламинат и ламинатная доска (3 образца).

VIII. Материалы на основе карбамидных смол (2 образца):

— слоистый пластик (2 образца).

IX. Материалы на основе полиуретана (2 образца):

— адгезивы (2 образца).

Для проведения санитарно-химических исследований использовалась климатическая камера объемом 0,120 м<sup>3</sup>. Исследования проводились при различных вариантах моделирования условий эксперимента: стандартных: температура — 40 °С, относительная влажность — 30–50 ± 5 %, экспозиция до 24 часов; экспериментальных: температура — 50 °С, относительная влажность — 60 ± 5 %, экспозиция — 8 ч, «насыщенность» воздуха климатической камеры материалом — от 0,2 до 1,0 м<sup>2</sup>/м<sup>3</sup> (определялась согласно Инструкции 2.1.2.10-12-38-2006 г. в зависимости от области применения [5]). Для моделирования микроклиматических условий и изучения эмиссионных свойств образцов использовался динамический режим, кратность воздухообмена — 0,5 час<sup>-1</sup>. Перед помещением образца в камеру производился отбор контрольной пробы воздуха (контроль), показатели которой вычитались из значений концентраций определяемых химических веществ (опыт). Качественно-количественный анализ мигрирующих из ПМ веществ проводили с применением утвержденных газохроматографических и фотометрических методик.

Отбор проб воздуха при исследованиях в стандартных условиях моделирования проводился каждые 4 ч, при этом по показателям не менее двух последовательных отборов определялось среднее квадратическое отклонение результатов измерений  $S_c$  (далее — СКО) по формуле:

$$S_c = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{C} - C_i)^2}{n-1}}$$

где  $S_c$  — среднее квадратическое отклонение;

$\bar{C}$  — среднее арифметическое концентрации всех измерений;

$C_i$  — значение концентрации для каждого конкретного измерения;

$n$  — количество измерений.

Уровень миграции химических веществ из ПМ, для которого СКО не превышало 0,15 (15 %), принимался за равновесную концентрацию.

**Результаты и их обсуждение**

Результаты санитарно-химических исследований ПМ позволяют сделать вывод, что миграция формальдегида в воздушную среду обнаруживается из всех видов ПМ. Из материалов на ПВХ-основе также установлена миграция ДОФ, хлористого водорода и метанола. Из АБС-полимеров выявлена миграция НАК, стирола и ММА. Полистирольные материалы и полимеры на основе полиэфирных смол выделяли стирол. Также из полимеров на основе полиэфирных смол и полиуретана мигрировал бутилацетат. Материалы на основе фенолформальдегидных и меламинформальдегидных смол способны выделять метанол и фенол, на основе карбамидных смол — метанол и аммиак (таблица 1).

Таблица 1 — Уровни миграции химических веществ из различных видов ПМ при стандартных и экспериментальных условиях моделирования

Наименование вещества	Условия моделирования	
	стандартные	экспериментальные
1	2	3
<b>I. Поливинилхлоридные материалы</b>		
Формальдегид	н.о. – 5,0	4,0–12,0
Метанол	н.о.	н.о – 100,0
ДОФ	н.о.	1,0–2,0
Хлористый водород	н.о. – 10,0	н.о – 20,0
ДБФ, фенол, толуол	н.о.	н.о.
<b>II. Синтетические каучуки на основе бутадиена и сополимеров бутадиена с НАК и стиролом</b>		
Акрилонитрил	2,0 – 16,0	5,0–16,0
Стирол	н.о.	н.о. – 2,0
Формальдегид	н.о. – 4,0	5,0–12,0
Метилметакрилат	2,0–4,0	2,0–8,0
Водород цианистый, ДОФ, стирол, толуол, ксилол, бензол, ацетон	н.о.	н.о.
<b>III. Полистирольные материалы</b>		
Стирол	2,0–5,0	н.о. – 5,0
Формальдегид	2,0–4,5	7,0–10,0
Акрилонитрил, ДБФ, ДОФ, бензол, метанол	н.о.	н.о.

Окончание таблицы 1

1	2	3
IV. Эпоксидные смолы		
Фенол	н.о.	н.о – 3,5
Формальдегид	2,0–4,0	2,0–12,0
ДОФ, ДБФ, ксилол, ЭПХ, аммиак	н.о.	н.о.
V. Полиэфирные смолы		
Стирол	н.о. – 3,0	н.о – 3,5
Формальдегид	н.о. – 5,0	2,0–12,0
Бутилацетат	н.о.	20,0–50,0
1	2	3
ДБФ, ДОФ, фталевый ангидрид	н.о.	н.о.
VI. Материалы на основе винилового спирта и его производных		
Метанол	н.о.	н.о. – 100,0
Формальдегид	н.о. – 3,5	н.о. – 3,5
Винилацетат, ДБФ, ДОФ, уксусная кислота, ацетон, бензол	н.о.	н.о.
VII. Материалы на основе фенолформальдегидных и меламинформальдегидных смол		
VIII. Материалы на основе карбамидных смол		
Формальдегид	н.о. – 9,0	3,5–10,0
Метанол	н.о. – 100,0	100,0 – 130,0
Фенол	н.о.	н.о. – 5,0
Аммиак	н.о. – 50,0	н.о. – 100,0
ДОФ, ацетальдегид	н.о.	н.о.
IX. Материалы на основе полиуретана		
Бутилацетат	н.о. – 5,0	н.о. – 10,0
Формальдегид	н.о. – 5,0	2,0–7,0
Метанол, водород цианистый	н.о.	н.о.

*Примечание:* н.о. — миграция химического вещества на уровне чувствительности использованного метода анализа не обнаружена.

При проведении исследований в стандартных условиях моделирования время минимальной экспозиции (равновесная концентрация) образцов ПМ по результатам наших исследований составило 22–24 ч.

В экспериментально подобранных условиях моделирования (температура —  $50 \pm 2$  °С, влажность —  $60 \pm 5$  %) достигнута возможность уменьшения экспозиции проведения санитарно-химических исследований ПМ до 8 часов, по окончании которых устанавливалась равновесная концентрация мигрирующих из исследованных образцов химических веществ (СКО < 15 %).

Целесообразность проведения санитарно-химических исследований ПМ при температуре  $50 \pm 2$  °С и влажности  $60 \pm 5$  % подтверждается более интенсивной миграцией химических веществ из исследуемых образцов по сравнению со стандартными условиями моделирования. Так, при стандартных условиях моделирования из исследованных ПМ была идентифицирована миграция 16 веществ из общего перечня, подлежащего определению, включавшего 56 веществ (28,5 %), а при экспериментальных условиях качественное разнообразие эмиссионного профиля ПМ выражалось миграцией уже 23 веществ (41 %) (рисунок 1).

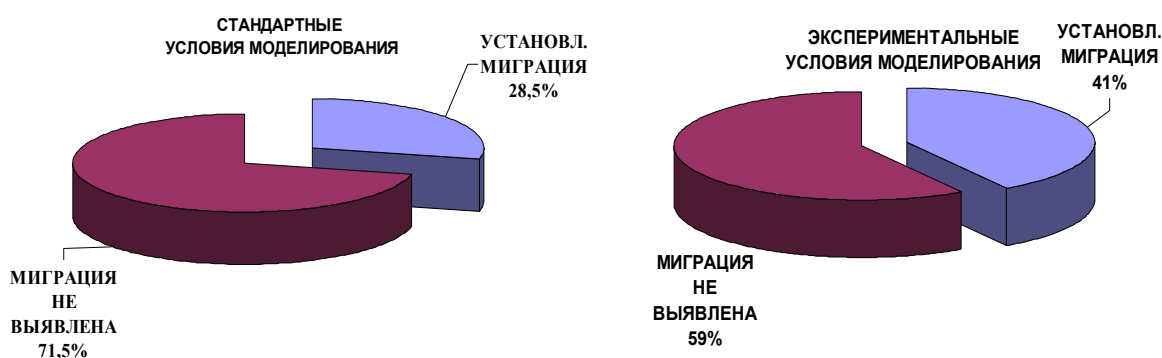


Рисунок 1 — Сравнительная частота определения мигрирующих из ПМ химических веществ при санитарно-химических исследованиях в различных условиях моделирования

Установлено, что концентрации миграции химических веществ при экспериментальных условиях в 3 из 4 случаев превышали установленные при стандартных условиях моделирования.

В контексте роли строительно-интерьерных ПМ как основных источников загрязнения воздуха помещений летучими органическими соединениями (ЛОС) необходимо отметить, что в работах отечественных и зарубежных авторов приводятся данные об одновременном присутствии в воздухе помещений более 100 ЛОС [6–8], среди которых реальную опасность представляют 10–15 веществ (формальдегид, фенол, стирол, акрилонитрил и др), являющихся приоритетными, а при исследованиях в условиях лаборатории строительно-интерьерных ПМ в рамках их санитарно-гигиенической экспертизы (стадия предупредительного санитарного надзора за безопасностью и безвредностью этих материалов для человека) выполняющих роль индикаторных загрязнителей.

Опираясь на литературные данные, свидетельствующие о первостепенном значении небольшой группы поллютантов в формировании загрязнения воздуха помещений, можно предположить, что приоритетной задачей при исследовании ПМ в лабораторных (моделируемых) условиях представляется установление миграции веществ именно из данной группы.

Таким образом, установление эмиссионного профиля, характерного для ПМ при различных условиях моделирования, свидетельствует, что количество веществ, подлежащих определению при санитарно-химических исследованиях ПМ, можно сократить до перечня индикаторных загрязнителей, который зависит от вида полимерной основы и включает следующие химические вещества: диоктилфталат, хлористый водород, метанол, стирол, акрилонитрил, ММА, бутилацетат, аммиак, фенол.

Проведенные санитарно-химические исследования основных видов ПМ, применяемых в строительстве и создании интерьера помещений

жилых, общественных и административных зданий, позволяют сделать следующие **выводы**:

— экспериментально обоснованная аггравация условий моделирования (температура, влажность) дает возможность уменьшить минимальное время наступления динамического равновесия и ускорить процедуру санитарно-химических исследований;

— этап санитарно-химических исследований гигиенической оценки материалов на полимерной основе можно проводить в аггравированных условиях (температура, влажность), определяя миграцию индикаторных загрязнителей, которые впоследствии чаще всего обнаруживаются в воздухе помещений при эксплуатации материалов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. European Collaborative Action (ECA). Risk assessment in relation to indoor air quality / European commission // Office for Publications of the European Communities. — Luxembourg, 2000. — Report No 22. — P. 17–25.
2. Reijula, K. Assessment of indoor air problems at work with a questionnaire / K. Reijula // Occup Environ Med. — 2004. — № 21. — P. 33–38.
3. Дышневич, Н. Е. Полимерные строительные материалы и синдром «больного здания» / Н. Е. Дышневич. — Киев: Наукова думка, 1998. — С. 247–254.
4. Wolkoff, P. A new approach for indoor climate labeling of building materials — emission testing, modeling, and comfort evaluation / P. Wolkoff, P. A. Nielsen // Atmospheric Environment. — 1996. — Vol. 30. — P. 2679–2689.
5. Инструкция 2.1.2.10-12-38-2006 Гигиеническая оценка полимерных и полимерсодержащих материалов, изделий и конструкций, предназначенных для применения в промышленном и гражданском строительстве / разработ.: Л. В. Половинкин [и др.]: утв. постановлением № 146 Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь от 22 нояб. 2006 г. // Сборник официальных документов по коммунальной гигиене. — Минск, 2007. — Ч. 10. — С. 52–80.
6. Wolkoff, P. How to measure and evaluate volatile organic compound emission from building products. A perspective / P. Wolkoff // The Science of the Total Environment. — 1999. — Vol. 227. — P. 197–213.
7. Мальшева, А. Г. Летучие органические соединения в воздушной среде помещений жилых и общественных зданий / А. Г. Мальшева // Гигиена и санитария. — 1999. — № 1. — С. 43–46.
8. Факторы риска внутрижилищной среды для здоровья населения / Н. М. Чубирко [и др.] // Гигиена и санитария. — 2004. — № 5. — С. 67–68.
9. Reference values for indoor air pollutant concentrations in new, residential buildings in Finland / H. Järnström [et al.] // Atmospheric Environment. — 2006. — Vol. 40. — P. 718–719.

Поступила 14.09.2012

УДК 316+616.98:578.828

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ»

Ю. Б. Запорованный

Гомельская областная медико-реабилитационная экспертная комиссия

В данной статье проведен анализ медико-социальных особенностей освидетельствованных в медико-реабилитационных экспертных комиссиях с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Он показал, что большинство таких больных находится в трудоспособном возрасте, примерно 2/3 из них — мужчины, а 1/3 — женщины. Первичная инвалидность при данной патологии характеризуется высокой тяжестью — 75,2 %. В последние годы имеется четкая тенденция к увеличению числа пациентов с данным диагнозом.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, освидетельствование, медико-социальная экспертиза, первичная инвалидность, пациент.

## MEDICO-SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED AS HIV-POSITIVE

Yu. B. Zaporovannyi

Gomel Regional Medical Rehabilitation Commission of Experts

This article analyzes the medical social features of the patients diagnosed by the Medico-social Rehabilitation Commission of Experts as HIV-positive. It showed that the majority of them were of working age, and approximately two-thirds of them were men, and one-third women. Primary disablement in this pathology is very prevalent and makes up 75,2 %. In recent years, there has been a definite tendency towards an increase of the number of patients with this diagnosis.

**Key words:** HIV-infection, examination, medical and social expertise, primary disablement, patient.

### **Введение**

Одна из самых серьезных проблем, с которой столкнулись страны мира, является пандемия ВИЧ. Согласно докладу 2009 г. «Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД», с момента начала эпидемии ВИЧ в мире были инфицированы почти 60 млн человек, из них 25 млн умерли от заболеваний, связанных с данной патологией [1]. В конце 2010 г. во всем мире оценочное количество людей, живущих с этой инфекцией, составляло 34 (31,6–35,2) млн человек или на 17 % больше, чем в 2001 г. [2]. Это свидетельствует о высоком числе новых ВИЧ-инфекций и значительном расширении доступа к антиретровирусной терапии, которая позволила уменьшить число смертей вследствие СПИДа, особенно в последние годы.

С 2001 г. в Восточной Европе и Центральной Азии наблюдается резкий рост числа людей, живущих с ВИЧ; в 2010 г. их количество увеличилось на 250 %. Почти 90 % бремени региональной эпидемии в Восточной Европе и Центральной Азии приходится на Российскую Федерацию и Украину [3, 4].

В Республике Беларусь на 1 января 2012 г. зарегистрировано 12 955 случаев ВИЧ-инфекции (показатель распространенности составил 108,0 на 100 тысяч населения). За 2011 г. выявлено 1196 ВИЧ-инфицированных (за 2010 г. — 1069). Темп роста составил 11,9 %. Показатель заболеваемости — 12,6 на 100 тыс. населения (2010 г. — 11,3) [5].

В Гомельской области на 1 января 2012 г. проживало 4774 ВИЧ-инфицированных, показатель распространенности значительно выше республиканского (332,4 на 100 тыс. населения). В 2011 г. выявлено 474 новых случаев (33,0 на 100 тыс.), в 2010 г. — 437 (30,06 на 100 тыс.), темп прироста составил +9,77 % [6].

Подавляющее число ВИЧ-инфицированных в мире — это молодые люди. В Республике Беларусь общее количество случаев ВИЧ-инфекции в возрастной группе от 15 до 29 лет составляет 7 975 человек (удельный вес в общей структуре ВИЧ-инфицированных — 61,6 %) [5].

Международная организация труда обращает внимание на то, что болезнь поражает наиболее производительную часть рабочей силы, создавая колоссальные издержки для предприятий всех отраслей экономики [7].

### **Цель работы**

Анализ медико-социальных особенностей освидетельствованных в медико-реабилитационных экспертных комиссиях с диагнозом «ВИЧ-инфекция».

### **Материал и метод**

В данное исследование вовлечено 197 пациентов, проживающих на территории Гомельской области, первично и повторно освидетельствованных в учреждении «Гомельская областная медико-реабилитационная экспертная комиссия» с основным диагнозом «ВИЧ-инфекция» за период 2008–2011 гг.

Базовым критерием отбора пациентов в исследование являлась верификация диагноза «ВИЧ-инфекция», которая изначально осуществлялась на этапе клинической диагностики и лечения в учреждениях здравоохранения Гомельской области.

Математическая и статистическая группировка материала осуществлялась с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel, программы персонифицированного учета инвалидов АИС ИН (автоматизированной персонифицированной информационной системы по проблемам инвалидности населения Республики Беларусь).

При расчете интенсивных показателей инвалидности использовались данные национального статистического комитета Республики Беларусь о численности и поло-возрастной структуре населения.

### **Результаты и обсуждение**

Анализ распределения по возрасту (таблица 1) показал, что 95,9 % освидетельствованных больных со СПИДом находятся в трудоспособном возрасте (18–59 лет). В возрасте до 17 лет инвалидами признаны всего 7 (3,6 %) чел., а в возрасте 18–19 лет — 1 (0,5 %). Примерно

одинаковое число лиц, признанных инвалидами, находились в возрасте 20–29 и 50–59 лет — 10 (5,1 %) и 9 (4,6 %) чел. соответственно. Более многочисленной была группа в возрасте 40–49 лет — 48 (24,4 %) чел., а наибольшее количество первично признанных инвалидами

(61,9 %) приходится на возрастной период от 30 до 39 лет, то есть наиболее продуктивный с экономической точки зрения возраст. Какой-либо достоверной динамики числа лиц, признанных инвалидами за анализируемый период, не выявлено.

Таблица 1 — Распределение освидетельствованных по возрасту

Возраст, лет	Год								Всего за 2008–2011 гг.	
	2008		2009		2010		2011			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–17	0	0,0	1	2,6	1	1,9	5	8,1	7	3,6
18–19	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	0,5
20–29	3	6,8	2	5,1	3	5,8	2	3,2	10	5,1
30–39	34	77,3	30	76,9	31	59,6	27	43,5	122	61,9
40–49	3	6,8	5	12,8	16	30,8	24	38,7	48	24,4
50–59	4	9,1	1	2,6	1	1,9	3	4,8	9	4,6
60 и старше	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Также установлено, что среди освидетельствованных в МРЭК ВИЧ-инфицированных 37,6 % составляли женщины, 62,4 % мужчины (таблица 2).

При этом какой-либо закономерности не выявлено, хотя обращает на себя внимание

рост числа освидетельствованных среди мужчин за 2010 и 2011 гг., а также существенный рост освидетельствованных женщин в 2011 г. В этом году впервые число женщин превысило 40 % от всех освидетельствованных.

Таблица 2 — Распределение освидетельствованных по полу

Пол	Год								Всего за 2008–2011 гг.	
	2008		2009		2010		2011			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	27	61,4	25	64,1	35	67,3	36	58,1	123	62,4
Женщины	17	38,6	14	35,9	17	32,7	26	41,9	74	37,6

Анализ обследованного контингента в зависимости от места жительства показал, что основное их количество (81,7 %) проживали в городе, сельские жители составили 18,3 %.

Необходимый объем обследования (охват диагностическими мероприятиями), подтверждающими наличие у пациента болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека и позволяющий выделить реабилитационно-экспертные особенности патологии, а также объективизировать оценку степени выраженности нарушенных органов и систем организма, был представлен оценкой соматического и иммунологического статусов.

Осмотр и обследование пациентов производились в соответствии со стандартами обследования органов и систем организма, а также технологией и регламентами экспертно-реабилитационной диагностики (методы клинического исследования, инструментальной диагностики, клинико-лабораторного исследования, проф. диагностики и профессиональной экспертизы, статистической обработки материала).

Согласно приказу Министерства здравоохранения от 05.09.03 г. № 147, в настоящее время врачами-инфекционистами Республики

Беларусь используются две системы формулировки диагноза стадии ВИЧ-инфекции: если есть возможность определить содержание CD 4-лимфоцитов, используется классификация CDC 1993 г.; если такой возможности нет, то классификация ВОЗ 2006 г. При формулировке диагноза для медико-социальной экспертизы у пациентов при этой патологии нами использовалась оценка нижеперечисленных критериев:

I. Клинические критерии (наличие клинических признаков СПИДа и степень нарушения функций пораженных органов и систем):

а) наличие оппортунистических инфекций, приводящих к различным осложнениям (пневмония, токсоплазмоз ЦНС, криптопориоз, цитомегаловирусная инфекция, кандидоз и др.);

б) онкологические заболевания (саркома Капоши, злокачественные лимфомы);

в) другие признаки (ВИЧ-деменция, ВИЧ-кахексия).

II. Иммунологические критерии:

а) наличие ВИЧ-инфекции (иммуноферментный анализ, тест в иммуноблотинге, полимеразная цепная реакция);

б) определение уровня CD4-лимфоцитов.

III. Наличие и выраженность сопутствующей патологии.

Анализ результатов обследования у вовлеченных в исследование пациентов, со-

гласно вышеуказанным классификациям, позволил диагностировать и соответственно классифицировать по МКБ-10 следующие заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией (таблица 3).

Таблица 3 — Распределение освидетельствованных по кодам МКБ-10

Код МКБ	Диагноз	Год				Всего за 2008–2011 гг., абс. (%)
		2008, абс. (%)	2009, абс. (%)	2010, абс. (%)	2011, абс. (%)	
B20–B24	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека	41 (93,2)	38 (97,4)	52 (100,0)	62 (100,0)	193 (98,0)
B20	Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных заболеваний	0 (0,0)	2 (5,1)	8 (15,4)	14 (22,6)	24 (12,4)
B20.0	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции	6 (13,6)	4 (10,3)	7 (13,5)	7 (11,3)	24 (12,4)
B20.2	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегало-вирусного заболевания	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
B20.4	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза	6 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,1)
B20.7	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций	1 (2,3)	0 (0,0)	4 (7,7)	4 (6,5)	9 (4,7)
B20.8	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
B21	Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде злокачественных заболеваний	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)
B21.0	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
B21.2	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,8)	4 (2,1)
B21.8	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
B22	Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточненных болезней	5 (11,4)	6 (15,4)	6 (11,5)	0 (0,0)	17 (8,8)
B22.0	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)	3 (1,6)
B22.2	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома	2 (4,5)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,6)
B22.7	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках	12 (27,3)	13 (33,3)	23 (44,2)	29 (46,8)	77 (39,9)
B23	Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)	2 (1,0)
B23.1	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями (персистентной) генерализованной лимфаденопатии	1 (2,3)	8 (20,5)	0 (0,0)	1 (1,6)	10 (5,2)
B23.8	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний	1 (2,3)	3 (7,7)	1 (1,9)	0 (0,0)	5 (2,6)
B24	Болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная	2 (4,5)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)
Z21	Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ	2 (4,5)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
R75	Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека [ВИЧ]	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Всего		44	39	52	62	197

Медико-социальная экспертиза с последующим установлением группы, причины и срока инвалидности обследуемому континенту проводилась на основании действующих в период выполнения исследования инструктивно-нормативных документов по определению инвалидности. По

результатам экспертного решения на основании нуждемости пациента в мерах медицинской, профессиональной, социальной реабилитации составлялась индивидуальная программа реабилитации инвалида. Результаты оценивались в динамике при повторном освидетельствовании.

С целью изучения влияния социальных и профессиональных факторов на тяжесть патологии, приводящей к ограничению жизнедеятельности, а также на выполнение рекомендованных реабилитационных мероприятий, изучался профессионально-трудовой статус пациентов МРЭК (образование, наличие работы на момент освидетельствования, профессия).

Установлено, что высшее образование имели 4,6 %; профессионально-техническое — 7,1 %;

среднее специальное — 26,4 %; общее среднее — 52,3 %; общее базовое — 6,6 %; начальное — 1,0 %; без образования — 2,0 % обследованных.

Имели работу на момент освидетельствования 41,1 % пациентов; не имели 58,9 %.

С целью изучения клинико-трудового прогноза у пациентов с данной патологией рассмотрены сроки от момента определения инфицирования (постановка на диспансерный учет) до определения ему инвалидности (таблица 4).

Таблица 4 — Распределение освидетельствованных по срокам от момента постановки на диспансерный учет до определения больному инвалидности

Число лет	Год								Всего за 2008–2011 гг.	
	2008		2009		2010		2011			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 год	2	4,5	5	12,8	2	3,8	3	4,8	12	6,1
2 года	7	15,9	4	10,3	3	5,8	13	21,0	27	13,7
3 года	1	2,3	3	7,7	5	9,6	3	4,8	12	6,1
4 года	1	2,3	1	2,6	4	7,7	3	4,8	9	4,6
5 лет	2	4,5	1	2,6	1	1,9	5	8,1	9	4,6
6 лет	2	4,5	0	0,0	2	3,8	1	1,6	5	2,5
7 лет	1	2,3	0	0,0	3	5,8	1	1,6	5	2,5
8 лет	3	6,8	2	5,1	0	0,0	1	1,6	6	3,0
9 лет	3	6,8	1	2,6	2	3,8	1	1,6	7	3,6
10 лет	3	6,8	3	7,7	5	9,6	1	1,6	12	6,1
11 лет	2	4,5	4	10,3	4	7,7	4	6,5	14	7,1
12 лет	10	22,7	0	0,0	3	5,8	6	9,7	19	9,6
13 лет	7	15,9	7	17,9	7	13,5	3	4,8	24	12,2
14 лет	0	0,0	6	15,4	5	9,6	10	16,1	21	10,7
15 лет	0	0,0	1	2,6	4	7,7	4	6,5	9	4,6
16 лет	0	0,0	0	0,0	1	1,9	0	0,0	1	0,5
17 лет	0	0,0	1	2,6	0	0,0	0	0,0	1	0,5
18 лет	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,2	2	1,0
19 лет	0	0,0	0	0,0	1	1,9	0	0,0	1	0,5
20 лет	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	0,5

В процессе исследования изучалось распределение освидетельствованных в МРЭК ВИЧ-инфицированных по структуре тяжести инвалидности (таблица 5). Результаты клинико-функционального обследования пациентов, определение у них имеющихся ограничений жизнедеятельности, в том числе трудоспособности позволяет сделать вывод, что первичная инвалидность пациентов старше 18 лет характеризуется высокой тя-

жестью. Так, из 197 пациентов, первично признанных инвалидами вследствие ВИЧ-инфекции за период 2008–2011 гг., I группа инвалидности определена 34 чел. (17,3 %); II группа — 114 чел. (57,9 %); III группа — 42 чел. (21,3 %). Еще у 7 (3,6 %) пациентов в возрасте до 18 лет установлена категория «ребенок-инвалид». При этом 1-я и 4-я степени утраты здоровья установлены в 1 (0,5 %) случае, 2-я — в 3 (1,5 %), 3-я — в 2 (1 %) случаях.

Таблица 5 — Распределение освидетельствованных по структуре тяжести первичной инвалидности

Группа инвалидности	Год								Всего за 2008–2011 гг.	
	2008		2009		2010		2011			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	0	0,0	11	28,2	10	19,2	13	21,0	34	17,3
II	35	79,5	17	43,6	28	53,8	34	54,8	114	57,9
III	9	20,5	10	25,6	13	25,0	10	16,1	42	21,3
Ребенок-инвалид	0	0,0	1	2,6	1	1,9	5	8,1	7	3,6
СУЗ 1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	0,5
СУЗ 2	0	0,0	1	2,6	0	0,0	2	3,2	3	1,5
СУЗ 3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,2	2	1,0
СУЗ 4	0	0,0	0	0,0	1	1,9	0	0,0	1	0,5

Таким образом, ВИЧ-инфекция вызывает не только численное сокращение рабочей силы, связанное с преждевременным уходом с рынка труда людей с данной патологией, но и снижение ее качества, связанное с инвалидностью и временной нетрудоспособностью. Инвалидность при данной патологии характеризуется «злокачественностью»: высокой тяжестью, поражением лиц молодого возраста, быстрым наступлением с момента установления диагноза.

#### **Выводы**

1. Результаты проведенного исследования показали, что 95,9 % освидетельствованных в МРЭК больных с диагнозом «ВИЧ-инфекция» находятся в трудоспособном возрасте (18–59 лет). При этом период времени от определения инфицирования (постановки на диспансерный учет) до наступления инвалидности составляет от 1 до 20 лет (в среднем 4,2 года).

2. Первичная инвалидность при данной патологии характеризуется высокой тяжестью: доля инвалидов I и II группы в сумме составляет 75,2 %.

3. На момент освидетельствования были трудоустроены 41,1 % пациентов; не трудоустроены — 58,9 % пациентов, что свидетельствует о большой не только медицинской, но и социальной значимости данной проблемы. Это

подтверждается и тем, что с 2008 г. имеется тенденция к увеличению числа пациентов с данным диагнозом.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. ЮНЭЙДС (2009). Доклад о глобальной эпидемии СПИДа. Женева, ЮНЭЙДС. ([http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700\\_epi\\_update\\_2009\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700_epi_update_2009_ru.pdf)). — Дата доступа: 2 апреля 2012 года.
2. ЮНЭЙДС (2010). Доклад о глобальной эпидемии СПИДа. Женева, ЮНЭЙДС [Электронный ресурс]. — Режим доступа: ([http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/JC1958\\_GlobalReport2010\\_full\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/JC1958_GlobalReport2010_full_ru.pdf)). — Дата доступа: 2 апреля 2012 года.
3. ЮНЭЙДС (2011). ДОКЛАД ЮНЭЙДС К ВСЕМИРНОМУ ДНЮ БОРЬБЫ СО СПИДОМ. Женева, ЮНЭЙДС [Электронный ресурс]. — Режим доступа: ([http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216\\_WorldAIDSday\\_report\\_2011\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_ru.pdf)). — Дата доступа: 2 апреля 2012 года.
4. HIV/AIDS surveillance in Europe 2009. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, and WHO Regional Office for Europe, 2010 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/127656/e94500.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/127656/e94500.pdf). — Дата доступа: 2 апреля 2012 года.
5. Информационный бюллетень «Эпидситуация по ВИЧ в Республике Беларусь на 1 января 2012 г.». Отдел профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья».
6. Информационный бюллетень «Эпидситуация по ВИЧ в Гомельской области на 1 января 2012 г.». Отдел профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья».
7. МОТ Рабочий документ № 1 МОТ/СПИД Значение ВИЧ/СПИДа для рынка труда и занятости Франклин Лиск Женева, Международное бюро труда, 2002. — С. 6–7.

*Поступила 30.05.2012*

УДК 616.24-002:616-08-031.81

### **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА, ИНВАЛИДНОСТИ И ПОКАЗАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

**Л. В. Лицкевич, В. Б. Смычек, С. Н. Кравцова**

**Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск**

**Республиканский научно-практический центр**

**медицинской экспертизы и реабилитации, г. Минск**

**432-й главный военный клинический медицинский центр, г. Минск**

**Материал и методы.** Обследовано 120 пациентов с ХОБЛ и 30 пациентов с хроническим необструктивным бронхитом с использованием методов экспертно-реабилитационной диагностики.

**Результаты.** Изучены особенности клинического течения и воздействия основных факторов риска. Разработаны критерии реабилитационного потенциала, реабилитационного прогноза, определения групп инвалидности, показания к определению временной нетрудоспособности и дана их оценка.

**Заключение.** При прогрессировании ХОБЛ определено достоверное ( $\chi^2 = 38,12$ ,  $p = 0,0001$ ) по сравнению с контролем снижение относительной частоты высокого реабилитационного потенциала с 0,7 (95 % ДИ 0,878–1,0) при ХОБЛ I; рост относительной частоты среднего реабилитационного потенциала до 0,6 (95 % ДИ 0,038–0,307) при ХОБЛ III, выявляется низкий реабилитационный потенциал у пациентов с ХОБЛ IV с относительной частотой 0,4 (95 % ДИ 0,225–0,626). Выявлено достоверное ( $\chi^2 = 12,91$ ,  $p = 0,012$ ) по сравнению с контролем увеличение относительной частоты одного случая ВН, снижение относительной частоты лиц с отсутствием случаев временной нетрудоспособности, увеличение средней длительности случая временной нетрудоспособности при тяжелой ХОБЛ до  $15,5 \pm 3,62$  ( $p < 0,05$ ); увеличение относительной частоты установления 2 группы инвалидности ( $\chi^2 = 33,34$ ,  $p < 0,0001$ ).

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска, реабилитационный потенциал, реабилитационный прогноз, инвалидность, временная нетрудоспособность.



**CLINICAL COURSE, THE CRITERIA FOR EVALUATION OF THE REHABILITATION CAPACITY, DISABILITY, AND TESTIMONY TO THE DEFINITION OF TEMPORARY DISABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

L. V. Litskevich, V. B. Smyczek, S. N. Kravtsova

**Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk  
Republican Scientific Practical Center Medical Examination and Rehabilitation, Minsk  
432 Chief Military Clinical Medical Center, Minsk**

**Material and methods:** 120 patients with COPD and 30 patients with chronic non-obstructive bronchitis were examined using the methods of expert rehabilitation diagnostics.

**Results.** The clinical course features and the effects of major risk factors were studied. The criteria for the rehabilitation potential, rehabilitation prognosis, disability, indications to the determination of incapacity were developed and assessed.

**Conclusion.** In the progression of COPD a statistically significant ( $\chi^2 = 38,12$ ,  $p = 0,0001$ ) decrease in the relative frequency of high rehabilitation potential 0,7 (95 % CI 1,0–0,878) was identified in COPD I cases if to compare it with the control data. COPD III revealed an increase in the relative frequency of the average rehabilitation capacities up to 0,6 (95 % CI 0,038–0,307). Patients with COPD IV showed low rehabilitation potential with relative frequency of 0,4 (95 % CI 0,225–0,626). The study revealed a significant ( $\chi^2 = 12,91$ ,  $p = 0,012$ ) increase of the relative frequency of one case of temporary disability, decrease of the relative frequency of patients without temporary disability cases, increase in the average duration of the case of temporary incapacity in severe COPD to  $15,5 \pm 3,62$  ( $p < 0,05$ ); the increase of the relative frequencies of 2 disability group ( $\chi^2 = 33,34$ ,  $p < 0,0001$ ) if to compare with the control data.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, rehabilitation potential, rehabilitation prognosis, disability, temporary incapacity for work.

**Введение**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является неуклонно прогрессирующим заболеванием, приводящим к инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста [1]. К 2020 г. ВОЗ прогнозирует дальнейший рост заболеваемости ХОБЛ и смертности от этой патологии, что обусловлено повсеместным распространением курения и ухудшением экологии окружающей среды [2]. Мало освещены в литературных источниках вопросы оценки реабилитационного потенциала у пациентов с ХОБЛ. Лишь в работе А. В. Глотова с соавт. [3] на этапе проведения медико-социальной экспертизы проанализированы клинические данные 170 пациентов с ХОБЛ различной этиологии и выявлена прямая зависимость между степенью выраженности функциональных нарушений кардио-респираторной системы и реабилитационным потенциалом. Однако критерии реабилитационного потенциала у пациентов с ХОБЛ в Республике Беларусь по-прежнему не разработаны.

**Цель исследования**

Выявить особенности клинического течения и разработать критерии оценки реабилитационного потенциала, показания к определению временной нетрудоспособности и критерии инвалидности у пациентов с ХОБЛ.

**Материалы и методы**

За период 2005–2010 гг. в пульмонологическом отделении клиники ГУ «РНПЦ пуль-

монологии и фтизиатрии» проведена экспертно-реабилитационная диагностика 120 пациентов с диагнозом ХОБЛ (основная группа) и 30 пациентов с хроническим необструктивным бронхитом (контрольная группа). Дизайном исследования была предусмотрена рандомизация основной группы на подгруппы согласно степеням тяжести заболевания с целью выявления респираторных и кардиореспираторных нарушений и определения у пациентов с ХОБЛ ограничений жизнедеятельности в соответствии с функциональными классами [4]. С целью выявления факторов риска и частоты обострений патологического процесса производился сбор анамнеза и анализ медицинских карт пациентов. Индекс курения рассчитывался в единицах «пачки/лет» и был равен произведению стажа курения на число сигарет, выкуриваемых в сутки, деленное на количество сигарет в пачке — 20 шт. [5].

В дальнейшем дизайн исследования предполагал проведение экспертно-реабилитационной диагностики нарушений кардиореспираторной системы согласно требованиям Международной номенклатуры нарушений, ограничений жизнедеятельности, социальной недостаточности [6]. Последствия болезни оценивали на трех уровнях: органном, (так называемые «нарушения»), организменном (ограничения жизнедеятельности) и социальном. Использовали подход, базирующийся на определении функциональных классов (ФК), которые отражали состояние функции органов дыхания и клинко-функциональных

параметров кардиореспираторной системы, которые ранжировали по 5-балльной шкале, принимаемой за 100 %: ФК 0 — нормальное состояние функции, ФК I — легкое нарушение функции (до 25 %), ФК II — умеренное (от 26 до 50 %), ФК III — значительное (от 51 до 75 %), ФК IV — резко выраженное и полное нарушение (от 76 до 100 %) функции. На основании имеющихся нарушений определяли ограничения жизнедеятельности, которые также ранжируются по ФК: от отсутствия каких-либо ограничений жизнедеятельности (ФК 0) до наличия резко выраженного ограничения жизнедеятельности или полной утраты какой-либо способности (ФК IV) [7, 8, 9].

Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-функциональное исследование с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов. Спирометрия и пневмотахометрия у пациентов с ХОБЛ с определением основных статических и динамических показателей вентиляции легких проводились на отечественном многофункциональном автоматизированном спирометре «МАС-1». Оценка показателей газометрии крови (парциального напряжения кислорода в артериальной крови  $PaO_2$ , парциального напряжения углекислого газа  $PaCO_2$ , pH артериальной крови и др.) проводилась на аппарате AVL, Германия. Данные кислотно-основного состояния крови (КЩС) интерпретировались по методике В.С. Камышникова [10]. В основе определения компенсаторных возможностей кардиореспираторной системы, реабилитационных возможностей пациентов с ХОБЛ наряду с общепринятыми инструментальными методами диагностики (ЭКГ, Эхо-КГ) были использованы пробы с дозированной физической нагрузкой (6-минутный шаговый тест, тредмилэргометрия). Для оценки физической работоспособности, функциональных резервов и влияния различных компонентов реабилитационной программы пациентам основной группы был проведен 6-минутный шаговый тест [11]. Подсчет должных величин 6-минутного шагового теста проводили по методике P. L. Enright, 2003, должную дистанцию ходьбы оценивали по формулам (мужчины — 1140 минус 5,61. ИМТ. возраст, женщины — 1017 минус 6,24. ИМТ, минус 5,83. возраст) [12]. При наличии показаний толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ оценивалась с помощью нагрузочного тестирования с использованием тредмила Megaovi-S2 Stress test EKG system, по методике ступенчато-возрастающей нагрузки. Согласно протоколу Bruce ступень нагрузки 1-й скорости движения дорожки со-

ставляет 2,74 км/ч, угол подъема дорожки — 5,4 град. — 10 %, 2-й ступени нагрузки — соответственно, 4,0 км/ч и 6,5 град. (12 %), 3-й ступени — 5,4 км/ч и 7,6 град. (14 %) и 4-й — 6,8 км/ч и 9 град. (16 %) [13]. Дозировалась нагрузка при проведении тредмилэргометрии в метаболических эквивалентах (МЕТ), которая отражает энергозатраты организма при выполнении работы; при этом 1 МЕТ = 1,2 кал/мин, или 3,5–4,0 мл потребленного кислорода в минуту на 1 кг массы тела.

При поступлении всем пациентам определялся реабилитационный потенциал (РП) больного или инвалида — показатель, оценивающий на основе комплекса медицинских, психологических и социальных факторов реальные возможности восстановления нарушенных функций и способностей организма, в том числе участия в трудовой деятельности на основании разработанных нами критериев реабилитационного потенциала, (таблица 5). Оценивался также реабилитационный прогноз — степень реализации реабилитационного потенциала [7].

Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде «WINDOWS XP» с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6/0, США. Соответствие распределения качественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признака вычисляли среднее арифметическое значение ( $M$ ), среднее квадратическое отклонение ( $s$ ), при несоответствии нормальному распределению — медиану ( $Me$ ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах, рассчитывался 95 % доверительный интервал [13]. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для множественного сравнения вводилась поправка Бонферони, использовался однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ; при несимметричных рядах — анализ таблиц сопряженности ( $\chi^2$ ).

### **Результаты**

В ходе проведения экспертно-реабилитационной диагностики тяжелая степень ХОБЛ определялась, преимущественно, у лиц мужского пола: 36,7 % в 1-й подгруппе и 70 % — в 4-й подгруппе. Напротив, среди женщин случаев с тяжелым течением ХОБЛ было значительно меньше: 63,3 % в 1-й подгруппе и 30 % — в 4-й подгруппе.

Возрастно-половая характеристика пациентов с ХОБЛ показана в таблице 1.

По социальному статусу пациенты с ХОБЛ различались следующим образом (таблица 2).

Таблица 1 — Возрастно-половая характеристика пациентов основной группы

Показатель	ХОБЛ I (n = 30)		ХОБЛ II (n = 30)		ХОБЛ III (n = 30)		ХОБЛ IV (n = 30)		Всего (n = 120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	11	36,70	16	53,3	17	56,7	21	70,0	65	54,2
Женщины	19	63,30	14	46,7	13	43,3	9	30,0	55	45,8
Возраст:										
до 30 лет	3	10,00	4	13,3	1	3,3	—	—	8	6,7
31–39 лет	2	6,70	—	—	—	—	1	3,3	3	2,5
40–49 лет	—	—	2	6,7	3	10,0	5	16,6	10	8,3
50–59 лет	11	36,65	13	43,3	8	26,7	8	26,7	40	33,3
60–69 лет	11	36,65	8	26,7	9	30,0	8	26,7	36	30,0
70–75 лет	3	10,00	3	10,0	9	30,0	8	26,7	22	18,3

Таблица 2 — Распределение пациентов с ХОБЛ по социальному статусу

Показатель	ХОБЛ I (n = 30)		ХОБЛ II (n = 30)		ХОБЛ III (n = 30)		ХОБЛ IV (n = 30)		Всего (n = 120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Уровень образования:										
— незаконченное среднее	1	3,4	1	3,4	3	10,0	6	20,0	11	9,2
— среднее	13	43,3	16	53,3	12	40,0	16	53,3	57	47,5
— среднее специальное	3	10,0	6	20,0	6	20,0	3	10,0	18	15,0
— высшее	13	43,3	7	23,3	9	30,0	5	16,7	34	28,3
Профессиональный статус:										
— рабочие	17	56,7	23	76,7	21	70,0	25	83,3	86	71,7
— служащие	13	43,3	7	23,3	9	30,0	5	16,7	34	28,3

Как видно из данных таблиц 1, 2, в основной группе преобладали пациенты в возрасте 50–59 лет (33,3 %), мужского пола (54,2 %), рабочие со средним образованием (47,5 %). В группе пациентов с ХОБЛ преобладали лица в возрасте 50–69 лет (66,3 %).

На начальном этапе обследования пациентов проводилась оценка наиболее значимых факторов риска развития ХОБЛ (курение, наличие профессиональных вредностей). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Наиболее значимые факторы риска у пациентов с ХОБЛ

Подгруппы	Факторы риска									
	курение (1)		доказанное воздействие промышленных поллютантов более 10 лет (2)				сочетание факторов (1 и 2)		всего пациентов	
	абс.	%	уаименование		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ХОБЛ I	4	13,3	Окислители, дезинфицирующие растворы, пыль тестильная, кадмий, кремний, сварка		8	26,6	—	—	12	40,0
ХОБЛ II	5	16,7			11	36,7	2	6,7	18	60,0
ХОБЛ III	11	36,7			10	33,3	5	16,7	26	86,7
ХОБЛ IV	16	53,3			8	26,6	6	20,0	30	100
Всего:	36	30,0			37	30,8	13	10,8	86	71,6

Средний возраст пациентов контрольной группы составил  $46,73 \pm 3,3$  года ( $\sigma = 18,6$ ,  $n = 30$ ), в возрасте до 50 лет было 14 (46,7 %) пациентов, старше 50 лет — 16 (53,3 %). Около 20 % пациентов контрольной группы курили, средний индекс курения равнялся  $3,44 \pm 1,7$  пачки/лет. У 20 % обследованных в анамнезе имелись указания на воздействие вредных факторов на рабочем месте. Средний показатель ИМТ у пациентов контрольной группы составил  $26,04 \pm 1,15$  кг/м<sup>2</sup>.

Средний возраст пациентов 1-й подгруппы составил  $56,5 \pm 2,7$  года. Длительность болезни пациентов с ХОБЛ I составила  $9,16 \pm 1,59$  года.

Индекс курения равнялся  $2,57 \pm 1,75$  пачки/лет. Количество пациентов, которые подвергались неблагоприятному воздействию промышленных поллютантов, составило 8 человек (26,7 %), причем у пациентов 1-й подгруппы не было выявлено воздействия комбинации факторов риска (таблица 3). Средний показатель ИМТ у пациентов составил  $25,98 \pm 1,05$  кг/м<sup>2</sup>.

Средний возраст пациентов 2-й подгруппы равнялся  $54,6 \pm 2,6$  года, длительность болезни составила в среднем  $10,93 \pm 1,65$  года, средний индекс курения —  $4,0 \pm 1,75$  пачки/лет. Неблагоприятное воздействие промышленных пол-

лютантов в анамнезе отмечено у 11 (36,7 %) пациентов, причем у 6,7 % пациентов было выявлено воздействие комбинации 2-х и более факторов риска ХОБЛ (таблица 3). Средний показатель ИМТ у пациентов с ХОБЛ II составил  $27,62 \pm 1,31$  кг/м<sup>2</sup>.

Средний возраст пациентов 3-й подгруппы составил  $62,6 \pm 2,3$  года, длительность болезни — в среднем  $15,7 \pm 1,9$  года. Курили 36,7 %, средний индекс курения равнялся  $11,36 \pm 3,36$  пачки/лет ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем). Неблагоприятное воздействие промышленных поллютантов в анамнезе было выявлено у 33,3 % пациентов, причем у 16,7 % было выявлено воздействие комбинации двух и более факторов риска ХОБЛ (таблица 3). Средний показатель ИМТ у пациентов с ХОБЛ III составил  $25,9 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>.

Средний возраст пациентов 4-й подгруппы составил  $60,4 \pm 2,0$  года ( $p < 0,001$  по сравне-

нию с контролем), длительность болезни — в среднем  $14,8 \pm 1,9$  года. Курили 53,3 % пациентов, средний индекс курения равнялся  $18,9 \pm 3,7$  пачки/лет,  $p < 0,001$  по сравнению с ХОБЛ I. Неблагоприятное воздействие промышленных поллютантов отмечалось в анамнезе у 8 (26,6 %) пациентов, у 6 (20,0 %) выявлено воздействие комбинации двух и более факторов риска ХОБЛ (таблица 3). Средний показатель ИМТ у пациентов с ХОБЛ IV составил  $24,7 \pm 0,83$  кг/м<sup>2</sup>.

Таким образом, установлено преобладание социально-значимых факторов развития ХОБЛ и увеличение индекса курения, преимущественно, среди мужского населения:  $4,88 \pm 2,11$  в 1-й подгруппе и  $18,25 \pm 3,63$  — в 4-й.

Нами был проведен анализ числа дней временной нетрудоспособности за последние 12 месяцев (таблица 4).

Таблица 4 — Среднее количество дней временной нетрудоспособности пациентов при прогрессировании ХОБЛ

Показатели	ХОБЛ I (n = 30)	ХОБЛ II (n = 30)	ХОБЛ III (n = 30)	ХОБЛ IV (n = 30)
Число дней ВН за последние 12 мес.	$4,5 \pm 1,6$	$7,7 \pm 2,1$	$15,5 \pm 3,6^*$	$11,8 \pm 2,4$

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой

При повышении степени тяжести ХОБЛ выявлено статистически значимое увеличение среднего числа дней временной нетрудоспособности с  $4,5 \pm 1,6$  дня в 1-й подгруппе до  $15,5 \pm 3,6$  дня в 3-й подгруппе ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. В 4-й подгруппе более 66 % пациентов не работали по

причине стойкой инвалидизации, поэтому среднее число дней временной нетрудоспособности не является достоверным значением показателя в группе.

Распределение больных ХОБЛ по частоте встречаемости работающих и неработающих пациентов представлено в таблице 5.

Таблица 5 — Частота встречаемости работающих и неработающих пациентов с ХОБЛ на стадиях прогрессирования

Участие в трудовой деятельности	ХОБЛ I (n = 30)		ХОБЛ II (n = 30)		ХОБЛ III (n = 30)		ХОБЛ IV (n = 30)		Всего (n = 120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Работали	19	63,3	16	53,3	8	26,7	10	33,3	53	44,2
Не работали	11	36,7	14	46,7	22	73,3	20	66,7	67	55,8

При оценке участия пациентов в трудовой деятельности выявлено, что относительная частота неработающих лиц составила: в 1-й подгруппе — 0,37 (95 % ДИ 0,199–0,561), во 2-й подгруппе — 0,47 (95 % ДИ 0,283–0,657), в 3-й подгруппе — 0,73 (95 % ДИ 0,851–1,0), в 4-й подгруппе — 0,67 (95 % ДИ 0,853–1,0). При прогрессировании ХОБЛ наблюдалось статистически значимое ( $\chi^2 = 14,05$ ,  $p = 0,007$ ) по сравнению с контролем увеличение относительной частоты неработающих лиц и снижение относительной частоты работающих лиц.

#### Инструментальная характеристика нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ

«Золотым стандартом» исследования функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с

ХОБЛ является проведение спирометрии, результаты представлены в таблице 6.

Как видно из данных таблицы 6, при исследовании ФВД у пациентов с ХОБЛ выявлен обструктивный тип нарушений. Отмечено статистически значимое снижение по сравнению с ХОБЛ I основных статических объемов, в том числе жизненной емкости легких (ЖЕЛ) на 41,7 % — с  $69,6 \pm 2,6$  во 2-й подгруппе до  $52,1 \pm 2,9$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,001$ ); увеличение остаточного объема легких (ООЛ) в 1,6 раза — с  $177,2 \pm 9,6$  во 2-й подгруппе до  $238,9 \pm 10,6$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,05$ ) и остаточной емкости легких (ОЕЛ) в 1,1 раза — с  $122,8 \pm 2,9$  во 2-й подгруппе до  $125,5 \pm 4,1$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о сижении максимального

объема вдоха, уменьшении эффективности выдоха у пациентов при прогрессировании ХОБЛ.

Выявлена статистически значимая динамика основных показателей, характеризующих вентиляцию легких по сравнению с ХОБЛ I: резкое снижение ОФВ<sub>1</sub> в 3,1 раза — с  $58,1 \pm 1,1$  во 2-й подгруппе до  $26,4 \pm 1,0$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,001$ ); пропорциональное уменьшение всех легочных объемов, в том числе снижение МОС<sub>25</sub> в 5,7 раз — с  $51,2 \pm 4,4$  во 2-й подгруппе до  $12,8 \pm 1,5$  в 4-й

подгруппе ( $p < 0,001$ ), МОС<sub>50</sub> в 5,6 раза — с  $40,7 \pm 3,3$  во 2-й подгруппе до  $11,2 \pm 0,9$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,001$ ), МОС<sub>75</sub> в 3,3 раза — с  $37,3 \pm 3,8$  во 2-й подгруппе до  $15,4 \pm 1,6$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,001$ ). Данная тенденция позволяет предположить наличие у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ выраженного синдрома гиперинфляции, обусловленного доминированием в механизмах обструкции малообратимого компонента.

Таблица 6 — Изменение статических и динамических показателей исследования ФВД у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести

Параметры ФВД, %	ХОБЛ I (n = 30)	ХОБЛ II (n = 30)	ХОБЛ III (n = 30)	ХОБЛ IV (n = 30)
ЖЕЛ	$89,3 \pm 2,2$	$69,6 \pm 2,6^{**}$	$57,9 \pm 2,7^{**}$	$52,1 \pm 2,9^{**}$
ОЕЛ	$117,6 \pm 7,0$	$122,8 \pm 2,9$	$120,7 \pm 0,9$	$125,1 \pm 4,1^*$
ООЛ	$145,1 \pm 9,7$	$177,2 \pm 9,6^*$	$180,3 \pm 8,7^*$	$238,9 \pm 10,6^{**}$
ОФВ <sub>1</sub>	$80,9 \pm 1,5$	$58,1 \pm 1,1^{**}$	$41,2 \pm 0,8^{**}$	$26,4 \pm 1,0^{**}$
Соотношение ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	$73,4 \pm 1,5$	$67,5 \pm 2,6$	$57,1 \pm 2,9^{**}$	$40,6 \pm 2,3^{**}$
МОС <sub>25</sub>	$72,7 \pm 4,2$	$51,2 \pm 4,4^{**}$	$33,6 \pm 3,2^{**}$	$12,8 \pm 1,5^{**}$
МОС <sub>50</sub>	$58,3 \pm 3,2$	$40,7 \pm 3,3^{**}$	$26,2 \pm 3,2^{**}$	$11,2 \pm 0,9^{**}$
МОС <sub>75</sub>	$51,2 \pm 3,5$	$37,3 \pm 3,8^{**}$	$25,9 \pm 3,2^{**}$	$15,4 \pm 1,6^{**}$
СОС <sub>75-25</sub>	$60,4 \pm 3,2$	$42,6 \pm 3,5^{**}$	$27,2 \pm 3,1^{**}$	$12,2 \pm 0,8^{**}$

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$  относительно ХОБЛ I

Данная тенденция позволяет предположить наличие у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ выраженного синдрома гиперинфляции, обусловленного доминированием в механизмах обструкции малообратимого компонента.

#### Оценка основных параметров газообмена при ХОБЛ

Как показано в таблице 7, при проведении пульсоксиметрии и исследования кислотно-основного состояния крови (КЩС) у пациентов с

ХОБЛ выявлено статистически значимое снижение сатурации артериальной крови на 2,6 % — с  $96,6 \pm 0,6$  во 2-й подгруппе до  $94,1 \pm 0,7$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,001$ ). Наблюдается увеличение парциального давления углекислого газа в артериальной крови по сравнению с ХОБЛ I на 12,5 % — с  $42,5 \pm 2,4$  во 2-й подгруппе до  $47,8 \pm 1,2$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,001$ ); нарастание содержания в артериальной крови ионов гидрокарбоната (НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>) на 2,7 % — с  $25,8 \pm 0,5$  во 2-й подгруппе до  $26,5 \pm 0,5$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,05$ ).

Таблица 7 — Изменение показателей КЩС у пациентов с ХОБЛ

Параметры КЩС	ХОБЛ I (n = 30)	ХОБЛ II (n = 30)	ХОБЛ III (n = 30)	ХОБЛ IV (n = 30)
SaO <sub>2</sub> , %	$97,5 \pm 0,7$	$96,6 \pm 0,6$	$94,7 \pm 0,7^{**}$	$94,1 \pm 0,7^{**}$
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$62,5 \pm 1,4$	$59,9 \pm 2,2$	$59,6 \pm 1,9$	$58,0 \pm 1,7^*$
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$40,3 \pm 0,7$	$42,5 \pm 2,4$	$41,7 \pm 1,9$	$47,8 \pm 1,2^{***}$
НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	$25,1 \pm 0,5$	$25,8 \pm 0,5$	$25,9 \pm 0,6$	$26,5 \pm 0,5^*$
pH крови	$7,08 \pm 0,3$	$7,39 \pm 0,006$	$7,41 \pm 0,008$	$7,4 \pm 0,006$

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  относительно ХОБЛ I

Таким образом, при прогрессировании ХОБЛ отмечается тенденция к развитию у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ гипоксемии, гиперкапнии, дыхательного ацидоза.

#### Оценка кардиальных нарушений у пациентов с ХОБЛ

По данным инструментальных методов обследования (ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, рентгенографии органов грудной клет-

ки), выявлена умеренная степень поражения кардио-респираторной системы и нарушений дыхательных функций.

При анализе таблиц сопряженности данных ЭКГ в 12 стандартных отведениях выявили статистически значимые различия у пациентов основной группы ( $\chi^2 = 66,49$ ,  $p = 0,0001$ ) и ранние ЭКГ-признаки формирования правожелудочковой недостаточности при ХОБЛ: отклонение электрической оси сердца (ЭОС)

вправо у 24,2 % (n = 30); полную блокаду правой ножки пучка Гиса у 5,0 % (n = 6), неполную блокаду правой ножки пучка Гиса у 9,2 % (n = 11), атрио-вентрикулярную блокаду I степени у 4,2 % (n = 5), сочетанные нарушения проводимости у 8,3 % (n = 10); тахисистолию у 40,8 % (n = 49), брадисистолию у 7,5 % (n = 9), миграцию водителя ритма у 5,0 % (n = 6), нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии у 4,2 % (n = 5), суправентрикулярной экстрасистолии у 4,2 % (n = 5).

При анализе таблиц сопряженности данных рентгенографии органов грудной клетки и мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки выявили статистически значимые различия у пациентов основной группы ( $\chi^2 = 24,81$ ,  $p = 0,0001$ ) и характерные признаки ХОБЛ: фиброзные изменения в легких у 10,8 % (n = 13), перибронхиальный фиброз у 10,0 % (n = 12), эмфизематозные изменения у 12,5 % (n = 15);

ячеистую структуру легочного рисунка у 10,0 % (n = 12), избыточность и сгущение легочного рисунка у 15,8 % (n = 20), избыточность и деформацию легочного рисунка у 57,2 % (n = 69).

Результаты проб с дозированной физической нагрузкой у пациентов с ХОБЛ показаны в таблице 8.

Отмечено высокодостоверное снижение дистанции ходьбы по сравнению с 1-й подгруппой до  $304,6 \pm 9,2$  во 2-й подгруппе, до  $274,6 \pm 6,5$  в 3-й подгруппе, в 1,9 раза — до  $226,3 \pm 0,2$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,001$ ); высокодостоверное снижение максимальной средней мощности выполненной работы в МЕТ до  $7,7 \pm 0,2$  во 2-й подгруппе, до  $5,3 \pm 0,1$  в 3-й подгруппе, в 3,4 раза — до  $3,3 \pm 0,2$  в 4-й подгруппе ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о значительном снижении толерантности к физической нагрузке у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.

Таблица 8 — Результаты проб с дозированной физической нагрузкой у пациентов с ХОБЛ

Показатели нагрузочных тестов	ХОБЛ I (n = 25)	ХОБЛ II (n = 26)	ХОБЛ III (n = 27)	ХОБЛ IV (n = 25)
Дистанция ходьбы, м	$434,2 \pm 23,9$	$304,6 \pm 9,2^*$	$274,6 \pm 6,5^*$	$226,3 \pm 0,2^*$
МЕТ, ед.	$11,1 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,2^*$	$5,3 \pm 0,1^*$	$3,3 \pm 0,2^*$

\*  $p < 0,001$  по сравнению с ХОБЛ I

Изменения в периферической крови в подгруппах основной группы представлены в таблице 9. Выявлено достоверное увеличение гемоглобина до  $156,0 \pm 3,5$ , гематокрита до  $50,6 \pm 1,2$  и эритроцитов до  $5,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ) у па-

циентов с крайне тяжелым течением болезни по сравнению с 1-й подгруппой.

Таким образом, обострение крайне тяжелой ХОБЛ достоверно часто сопровождалось развитием полицитемического синдрома.

Таблица 9 – Изменение показателей периферической крови у пациентов с ХОБЛ

Параметры	ХОБЛ I (n = 30)	ХОБЛ II (n = 30)	ХОБЛ III (n = 30)	ХОБЛ IV (n = 30)
Гемоглобин (г/л)	$134,5 \pm 2,3$	$138,4 \pm 3,4$	$149,4 \pm 2,8^{***}$	$156,0 \pm 3,5^{***}$
Эритроциты ( $10^6/\text{л}$ )	$4,5 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,008^{***}$	$5,7 \pm 0,1^{***}$
Гематокрит, %	$44,0 \pm 1,0$	$45,0 \pm 1,1$	$47,2 \pm 1,1^*$	$50,6 \pm 1,2^{***}$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,6 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,5$	$7,6 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,5^{**}$

\*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с ХОБЛ I

Проведенные исследования позволили выделить четыре вида оценки реабилитационного потенциала при ХОБЛ.

**РП высокий.** Отсутствуют нарушения функции органов дыхания или появляются первые признаки ДН (0–I; I ст.), имеются клинические признаки сформировавшегося легочного сердца без нарушения компенсации (ХНК<sub>0</sub> или ХНК<sub>0–I</sub> ст.), наличия сопутствующих заболеваний. Обычно это лица с повышенным риском первичной инвалидности. У них могут возникать редкие обострения заболевания легких с непродолжительной временной нетрудоспособностью (до 2 недель). Они находятся на диспансерном учете и 1–2 раза в год получают

профилактическое лечение. Данные клинико-функциональных исследований свидетельствуют о незначительных отклонениях от физиологической нормы и данных спирометрии более 80 %. Толерантность к физической нагрузке высокая. Клинический прогноз хороший. Эффект МР значительный. Трудовая направленность и возможность ее коррекции высокая. Профессиональная пригодность сохранена. Имеется возможность переобучения в показанных профессиях и рационального трудоустройства.

**РП средний (умеренный).** Появляются признаки нарушения функции органов дыхания за счет учащения обострения (ДН I; I–II ст.) — до 3–4 раз в год, удлиняется продолжительность

периодов временной нетрудоспособности — до 3–4 недель. Проявляются первые признаки нарушения функции сердечно-сосудистой системы (ХНК<sub>I</sub>). Может выявляться и сопутствующее заболевание. Пациент состоит на диспансерном учете, но профилактическое лечение не проводится. Обращается к врачу при ухудшении состояния. При функциональном исследовании (с нагрузочными тестами) выявляются умеренные отклонения от физиологической нормы, снижение показателей спирометрии до 50 %. Толерантность к физической нагрузке средняя. Клинический прогноз благоприятный. Пациент может быть ограниченно трудоспособным. Трудовая направленность и возможность ее коррекции остается высокой или частично снижена, поэтому можно рекомендовать продолжать работу либо сменить ее на более легкую. Имеется возможность переобучения.

**РП низкий.** Возникает значительное нарушение функции органов дыхания (ДН II ст.), которое связано с частыми обострениями патологического процесса в легких (более 4–6 раз в год), с длительной — более 4–6 недель временной нетрудоспособностью. Легочное сердце с выраженными изменениями в миокарде, ХНК<sub>I-II</sub>, ХНК<sub>IIA</sub> ст. Присоединяются сопутствующие заболевания. Течение патологического процесса легких неблагоприятно из-за того, что пациент не состоит на диспансерном учете и не получает профилактическое лечение. При обострении амбулаторное и стационарное лечение неэффективно, так как проводится короткими курсами в небольшом объеме. При функциональном исследовании и биохимическом исследовании крови выявляются выраженные изменения: показатели спирометрии снижены более чем на 50 %, толерантность к

физической нагрузке низкая. Клинический прогноз неблагоприятный на ближайшие 2 года. Эффект МР незначительный даже при адекватном отношении к болезни и лечению. Трудовая направленность снижена. Затруднено трудоустройство на производстве. Профессиональная пригодность ограничена или сохранена только в специально созданных условиях. Может выполнять надомные виды труда. Возможность переобучения в показанной профессии ограничена по состоянию здоровья.

**РП отсутствует.** У пациентов с выраженными патологическими процессами в легких, с выраженным нарушением их функции (ДН II–III ст.) отмечается непрерывный, рецидивирующий легочный процесс с сочетанной патологией и выраженным синдромом взаимного отягощения. Выражено нарушение функции сердечно-сосудистой системы (ХНК<sub>IIA</sub> – ХНК<sub>IIБ</sub> ст.). Наступает стойкая утрата трудоспособности (II или I группа инвалидности). Физическая и умственная работоспособность низкая. Комплексное амбулаторное лечение неэффективно, результативность стационарного лечения незначительная. Функциональные и биохимические исследования крови выявляют резко выраженные патологические изменения. Показатели спирометрии не превышают 30 %, физическая нагрузка приводит к выраженной одышке. Прогноз неблагоприятный. Трудовая направленность отсутствует. Отрицательная установка на труд. Профессиональная пригодность утрачена в связи со стойкой утратой трудоспособности, отсутствует возможность переобучения. Труд противопоказан.

Результаты определения реабилитационного потенциала у пациентов с ХОБЛ представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Реабилитационный потенциал у пациентов с ХОБЛ

Реабилитационный потенциал	ХОБЛ I (n = 30)		ХОБЛ II (n = 30)		ХОБЛ III (n = 30)		ХОБЛ IV (n = 30)		Всего (n = 120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокий	21	70,0	7	23,3	1	3,3	3	10,0	32	26,7
Средний	7	23,3	16	53,4	18	60,0	14	46,7	55	45,8
Низкий	2	6,7	7	23,3	11	36,7	13	43,3	33	27,5

Среди пациентов с ХОБЛ на стадиях прогрессирования выявлено снижение относительной частоты встречаемости больных с высоким реабилитационным потенциалом в 1-й подгруппе — 0,7 (95 % ДИ 0,878–1,0), во 2-й — 0,23 (95 % ДИ 0,099–0,423), в 3-й — 0,03 (95 % ДИ 0,147–0,494), 4-й — 0,1 (95 % ДИ 0,227–0,594). Данные свидетельствуют, что у большинства пациентов с ХОБЛ I имеется хороший клинический прогноз, в процессе МР достигается значительный эффект, отмечается высокая трудовая направленность и возможность ее

коррекции, а также сохранение профессиональной пригодности. Отмечено увеличение относительной частоты встречаемости пациентов со средним реабилитационным потенциалом в 1-й подгруппе — 0,23 (95 % ДИ 0,008–0,221), во 2-й — 0,5 (95 % ДИ 0,021–0,265), в 3-й — 0,6 (95 % ДИ 0,038–0,307). Данные свидетельствуют о проявлении первых признаков нарушения функции сердечно-сосудистой системы, благоприятном клиническом прогнозе, ограниченной трудоспособности, высокой или частично сниженной трудовой направленности.

сти, высокой или частично сниженной возможности ее коррекции и возможности переобучения у более 50 % пациентов с ХОБЛ II, III. Низкий реабилитационный потенциал был определен у пациентов 4-й подгруппы с относительной частотой 0,4 (95 % ДИ 0,225–0,626), что подтверждало неблагоприятный клинический прогноз на ближайшие 2 года, возможное отсутствие или незначительный результат при проведении мероприятий МР у пациентов с ХОБЛ IV ( $\chi^2 = 38,12$ ,  $p = 0,0001$ ) по сравнению с контролем.

Интегральная оценка реабилитационного прогноза, включающая медицинские, психологические и социальные факторы реабилитантов, представлена в таблице 11.

Выявлен благоприятный реабилитационный прогноз у пациентов с ХОБЛ, относитель-

ная частота которого составила: в 1-й подгруппе — 0,83 (95 % ДИ 0,878–1,0), во 2-й — 0,6 (95 % ДИ 0,099–0,423), в 3-й — 0,4 (95 % ДИ 0,227–0,594), в 4-й — 0,29 (95 % ДИ 0,147–0,494). Это позволяло прогнозировать высокую эффективность проведения мероприятий МР на ранних стадиях ХОБЛ. Определен неблагоприятный реабилитационный прогноз лишь у 13,3 % пациентов с ХОБЛ, относительная частота которого составила: в 1-й подгруппе — 0,07 (95 % ДИ 0,008–0,221), во 2-й — 0,1 (95 % ДИ 0,021–0,265), в 3-й — 0,23 (95 % ДИ 0,099–0,423), в 4-й — 0,13 (95 % ДИ 0,038–0,307). Это было связано с отсутствием у пациентов с ХОБЛ трудовой направленности, отрицательной установки на труд и стойкой утратой профессиональной пригодности.

Таблица 11 — Реабилитационный прогноз у пациентов с ХОБЛ

Реабилитационный прогноз	ХОБЛ I (n = 30)		ХОБЛ II (n = 30)		ХОБЛ III (n = 30)		ХОБЛ IV (n = 30)		Всего (n = 120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Благоприятный	25	83,3	18	60	12	40	9	29,0	64	53,4
Неблагоприятный	2	6,7	3	10	7	23,3	4	13,3	16	13,3
Сомнительный	3	10,0	9	30	11	36,7	17	56,7	40	33,3

Выявлен статистически значимый ( $\chi^2 = 38,12$ ,  $p = 0,0001$ ) рост сомнительного реабилитационного прогноза при прогрессировании ХОБЛ с 0,10 (95 % ДИ 0,021–0,265) в 1-й подгруппе до 0,57 (95 % ДИ 0,374–0,745) в 4-й подгруппе, что свидетельствует о недостаточной эффективности реабилитационных мероприятий для восстановления утраченных функций, делающих сомнительным прогноз возвращения к труду по прежней специальности у пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ.

#### Показания к определению временной нетрудоспособности

ХОБЛ часто приводит к временной нетрудоспособности (ВН) работающих пациентов. Нами предлагаются показания к определению ВН при ХОБЛ в зависимости от тяжести обострения, декомпенсации хронического легочного сердца, возникновения острых осложнений (пневмоторакс, пневмония и др.).

При обострении длительность ВН зависит от его тяжести. При легком обострении ХОБЛ ВН определяется до 10 дней, при среднетяжелом — составляет 14–16 дней, а на фоне имеющейся дыхательной недостаточности — удлиняется до 16–18 дней. При тяжелом обострении ХОБЛ ВН определяется на срок 20–25 дней, а при сопутствующей дыхательной недостаточности удлиняются еще на 5–7 дней. Критерием восстановления трудоспособности паци-

ентов является возвращение клинических проявлений заболевания, данных лабораторных исследований и показателей функции внешнего дыхания к исходному уровню.

При декомпенсации хронического легочного сердца сроки ВН определяются с учетом выраженности и обратимости сердечной недостаточности. При обратимой декомпенсации легочного сердца с сердечной недостаточностью IIА стадии ВН определяется в течение 20–22 дней, на фоне имеющейся у пациента дыхательной недостаточности может удлиниться на 5–7 дней. По достижении состояния компенсации пациенты возвращаются к непротивопоказанным видам труда. При наличии противопоказанных факторов в выполняемом труде пациенты направляются на МРЭК. При невозможности достижения состояния компенсации по истечении указанного срока ВН больные направляются на МРЭК для определения группы инвалидности.

При возникновении острых осложнений (пневмоторакс, пневмония и др.) сроки ВН зависят от тяжести осложнений, их обратимости и эффективности проводимого лечения и реабилитации.

Распределение обследованной группы пациентов с ХОБЛ по наличию случаев и длительности временной нетрудоспособности за последние 12 месяцев до поступления в стационар представлено в таблице 12.



Таблица 12 — Частота случаев и длительность временной нетрудоспособности за последние 12 месяцев до поступления в стационар у пациентов с ХОБЛ

Случаи ВН	ХОБЛ I (n = 30)		ХОБЛ II (n=30)		ХОБЛ III (n = 30)		ХОБЛ IV (n = 30)		Всего (n = 120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	8	26,7	12	40,0	12	40,0	14	46,7	46	38,2
2	1	3,3	2	6,7	2	6,7	1	3,3	6	5,0
3 и более	0	0	0	0	2	6,7	1	3,3	3	2,5
Не отмечалось	21	70,0	16	53,3	14	46,6	14	46,7	82	68,3
Длительность ВН	4,47 ± 1,6		7,73 ± 2,1		15,5 ± 3,62		11,8 ± 2,4		—	

При анализе числа случаев ВН у пациентов с ХОБЛ выявлено, что относительная частота одного случая ВН за текущий год составила: в 1-й подгруппе — 0,27 (95 % ДИ 0,123–0,459), во 2-й — 0,4 (95 % ДИ 0,227–0,594), в 3-й — 0,4 (95 % ДИ 0,227–0,594), в 4-й — 0,47 (95 % ДИ 0,283–0,657) по сравнению с контролем — 0,23 (95 % ДИ 0,099–0,423). Относительная частота двух и более случаев ВН за текущий год составила: в 1-й подгруппе 0,03 (95 % ДИ 0,001–0,172), во 2-й — 0,07 (95 % ДИ 0,008–0,221), в 3-й — 0,13 (95 % ДИ 0,038–0,307), в 4-й — 0,07 (95 % ДИ 0,008–0,221) по сравнению с контролем — 0,03 (95 % ДИ 0,001–0,172). При анализе средней длительности случая ВН отмечен рост данного показателя, который составил в 1-й подгруппе 4,47 ± 1,6 дня, во 2-й — 7,73 ± 2,1 дня, в 3-й — 15,5 ± 3,62 дня ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем), в 4-й — 11,8 ± 2,4 дня.

Выявлено статистически значимое ( $\chi^2 = 12,91$ ,  $p = 0,012$ ) увеличение относительной частоты одного случая ВН при увеличении тяжести ХОБЛ по сравнению с контролем, снижение относительной частоты количества лиц с отсутствием случаев ВН при прогрессировании ХОБЛ и увеличение средней длительности случая временной нетрудоспособности в 3-й подгруппе ( $p < 0,05$ ), что, возможно, связано со снижением числа лиц трудоспособного возраста при ХОБЛ тяжелого течения.

#### Критерии определения инвалидности пациентам с ХОБЛ

Основаниями для направления пациентов с ХОБЛ на МРЭК являются: частые обострения заболевания на фоне резистентности к проводимому лечению, необходимость продления ВН при развитии осложнений, дыхательная недостаточность II и более высокой степени (II–IV ФК), признаки легочного сердца с сердечной недостаточностью II степени и выше (II–IV ФК), наличие противопоказанных факторов в выполняемом труде и необходимость перевода на другую работу более низкой квалификации или значительных изменений условий труда (при невозможности рационального трудового устройства по заключению ВКК организации здравоохранения), наличие ограничений жизнедеятельности.

Нами разработана технология медицинской экспертизы [14] у пациентов с ХОБЛ и объективизированы ограничения жизнедеятельности по трем основным категориям: ограничения мобильности, участия в трудовой деятельности и самообслуживания в соответствии с функциональными классами (I–IV).

На основании полученных в ходе проведенного исследования данных установлено, что инвалидность III группы должна определяться пациентам с ограничениями мобильности II ФК, самообслуживания II ФК и участия в труде II ФК в связи с III стадией ХОБЛ, тяжелым течением заболевания; дыхательной недостаточностью II степени в сочетании с компенсированным хроническим легочным сердцем; наличием противопоказанных вредных условий труда и необходимостью перевода на другую, менее квалифицированную работу пациентов с легким или среднетяжелым ХОБЛ, со средней частотой обострений, дыхательной недостаточностью I и I–II степени (при невозможности рационального трудового устройства по заключению ВКК организации здравоохранения).

Инвалидность II группы должна определяться пациентам с ограничениями мобильности III ФК, самообслуживания III ФК, участия в труде III либо IV ФК в связи с: тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, частыми обострениями заболевания, дыхательной недостаточностью II степени в сочетании с сердечной недостаточностью IIА стадии; дыхательной недостаточностью III степени; развитием тяжелых осложнений и сомнительным клиничко-трудовым прогнозом.

Инвалидность I группы должна определяться пациентам с ограничениями мобильности IV ФК, самообслуживания IV ФК и участия в труде IV ФК в связи с: крайне тяжелым течением ХОБЛ, развитием дыхательной недостаточности III степени в сочетании с сердечной недостаточностью IIБ либо III стадии. Такие пациенты признаются нуждающимися в постоянном постороннем уходе.

Распределение пациентов с ХОБЛ обследованной группы по наличию группы инвалидности представлено в таблице 13.

Таблица 13 — Тяжесть инвалидности у пациентов с ХОБЛ

Группа инвалидности	ХОБЛ I (n = 30)		ХОБЛ II (n = 30)		ХОБЛ III (n = 30)		ХОБЛ IV (n = 30)		Всего (n = 120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	0	0	0	0	1	3,3	1	3,3	2	1,7
II	2	6,7	8	26,7	11	36,7	9	30,0	30	25,0
III	0	0	0	0	3	10,0	3	10,0	6	5,0
Не определена	28	93,3	22	73,3	15	50,0	17	56,7	82	68,3

Как проиллюстрировано в таблице 13, у пациентов с ХОБЛ определено наличие по сравнению с контролем: III группы инвалидности с относительной частотой встречаемости в 3-й подгруппе — 0,1 (95 % ДИ 0,021–0,265), в 4-й — 0,1 (95 % ДИ 0,021–0,265); II группы инвалидности в 1-й подгруппе — 0,07 (95 % ДИ 0,008–0,221), во 2-й — 0,27 (95 % ДИ 0,123–0,459), в 3-й — 0,37 (95 % ДИ 0,199–0,561), в 4-й — 0,3 (95 % ДИ 0,173–0,528); I группы — в 3-й подгруппе 0,03 (95 % ДИ 0,001–0,172), в 4-й — 0,03 (95 % ДИ 0,123–0,459). Лица без группы инвалидности определены с относительной частотой встречаемости в 1-й подгруппе — 0,93 (95 % ДИ 0,021–0,265), во 2-й — 0,73 (95 % ДИ 0,021–0,265) в 3-й — 0,5 (95 % ДИ 0,313–0,687), в 4-й — 0,57 (95 % ДИ 0,374–0,745) по сравнению с контролем — 0,97 (95 % ДИ 0,021–0,265). При прогрессировании ХОБЛ выявлено достоверное ( $\chi^2 = 33,34$ ,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с контролем увеличение относительной частоты установления II группы инвалидности в исследуемых подгруппах.

### Выводы

1. На основании выявленных клинико-функциональных особенностей при ХОБЛ разработаны критерии оценки реабилитационного потенциала, позволяющие установить, что у пациентов с ХОБЛ на стадиях прогрессирования происходит: снижение относительной частоты встречаемости пациентов с высоким реабилитационным потенциалом с 0,7 (95 % ДИ 0,878–1,0) в 1-й подгруппе до 0,1 (95 % ДИ 0,227–0,594) в 4-й; увеличение относительной частоты встречаемости пациентов со средним реабилитационным потенциалом с 0,23 (95 % ДИ 0,008–0,221) в 1-й подгруппе до 0,6 (95 % ДИ 0,038–0,307) в 3-й; выявляется низкий реабилитационный потенциал у пациентов 4-й подгруппы с относительной частотой 0,4 (95 % ДИ 0,225–0,626), что достоверно ( $\chi^2 = 38,12$ ,  $p = 0,0001$ ) по сравнению с контролем свидетельствует о том, что у большинства пациентов с ХОБЛ I имеется хороший клинический прогноз, в процессе МР достигается значительный эффект, отмечается высокая трудовая направленность и возможность ее коррекции и сохранение профессиональной пригодности; у пациентов с ХОБЛ II, III проявляются признаки нарушения функции сердечно-сосудистой систе-

мы, ограничения трудоспособности, сниженная трудовая направленность, сохраняется возможность переобучения; у пациентов с ХОБЛ IV имеется неблагоприятный клинический прогноз на ближайшие 2 года, возможное отсутствие или незначительный результат при проведении мероприятий МР.

Разработаны показания к определению временной нетрудоспособности и критерии инвалидности у пациентов с ХОБЛ, что позволило определить при прогрессировании ХОБЛ достоверное ( $\chi^2 = 12,91$ ,  $p = 0,012$ ) по сравнению с контролем увеличение относительной частоты одного случая ВН, снижение относительной частоты лиц с отсутствием случаев ВН, увеличение средней длительности случая временной нетрудоспособности при тяжелой ХОБЛ до  $15,5 \pm 3,62$  ( $p < 0,05$ ); увеличение относительной частоты установления II группы инвалидности ( $\chi^2 = 33,34$ ,  $p < 0,0001$ ), что позволяет объективно принимать взвешенное, аргументированное экспертное решение, избежать ошибок при определении тяжести инвалидности, своевременно и полноценно планировать мероприятия медицинской, профессиональной и социальной реабилитации.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шмелев, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 5–9.
2. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008) / Под ред. А. С. Белевского; пер. с англ. — М.: Атмосфера, 2009. — 100 с.
3. Глотов, А. В. Клинические аспекты оценки реабилитационного потенциала больных хронической обструктивной болезнью легких / А. В. Глотов, Т. Н. Федорова, В. Г. Демченко // Терапевтический архив. — 2008. — Т. 80, № 3. — С. 33–38.
4. Лицкевич, Л. В. Оценка эффективности дифференцированных программ медицинской реабилитации при прогрессировании ХОБЛ на стационарном этапе оказания медицинской помощи / Л. В. Лицкевич // Здоровоохранение Беларуси. — 2012. — № 9. — С. 51–55.
5. Models of disablement, universalism and the international classification of impairments, disabilities and handicaps / J. E. Bickenbach [et al.] // Soc. Sci. Med. — 1999. — Vol. 49. — P. 1173–1187.
6. Смычек, В. Б. Медико-социальная экспертиза и реабилитация: монография / В. Б. Смычек, Г. Я. Хулуп, В. К. Милькаманович. — Минск: Юникап, 2005. — 420 с.
7. Оценка ограничений жизнедеятельности при определении инвалидности: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.12.2010 № 252-1210 / ГУ «РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации»; под ред. В. Б. Смычка. — Минск, 2010. — 105 с.
8. Руководство по оценке ограничений жизнедеятельности при определении инвалидности: справочное издание / Науч.-исслед. ин-т медико-социальной экспертизы и реабилитации; под ред. В. Б. Смычка. — Минск: ГУ РНМБ, 2003. — 96 с.

9. Камышиников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышиников. — Минск: Бел. наука, 2001. — 470 с.

10. Лицкевич, Л. В. Роль теста с 6-минутной ходьбой в пульмонологической практике для оценки толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Л. В. Лицкевич // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе: материалы VII съезда фтизиатров Респ. Беларусь и науч. практ. конф. «Диагностика и лечение туберкулеза в свете международной стратегии DOTS», Минск, 22–23 мая 2008 г. / редкол.: Г. Л. Гуревич [и др.]. — Минск, 2008. — С. 485–488.

11. Enright, P. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults / P. L. Enright, D. L. Sherill // Amer. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1998. — Vol. 158. — P. 1384–1387.

12. Методические рекомендации проведения проб с физической нагрузкой / авт.-сост. Т. М. Доминицкая, О. Д. Грачева, С. В. Битенкович. — Минск, 2004. — 26 с.

13. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: Медиасфера, 2002. — 312 с.

14. Технология медико-социальной экспертизы пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.04.2010 № 207-1210 / авт.-сост. Л. В. Лицкевич О. П. Шатыко, И. М. Лаптева // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктивно-метод. док. — Минск, 2011. — 27 с.

Поступила 01.11.2012

УДК 616.32/.33-053.6

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И ПОДРОСТКОВ С РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТОМ

С. Э. Загорский

Полесский государственный университет, г. Пинск

В настоящее время важным критерием в оценке болезни является качество жизни (КЖ). Цель исследования — оценить показатели КЖ у детей старшего возраста и подростков с рефлюкс-эзофагитом (РЭ). При помощи опросника PedsQL 4.0 проведено анкетирование 116 детей и подростков с РЭ в период обострения и 232 практически здоровых респондентов в возрасте 12–18 лет. Показано, что КЖ пациентов с РЭ значительно хуже, чем у здоровых детей и подростков ( $p < 0,00001$ ) и связано со всеми сферами функционирования. Более выраженные нарушения в показателях КЖ отмечаются у пациентов с РЭ среди девочек и в более старшем возрасте. КЖ детей с РЭ снижается в большей степени при неструктурных поражениях слизистой оболочки пищевода по сравнению с эрозивными. Таким образом, ухудшение КЖ у детей и подростков с РЭ требует учета субъективного восприятия болезни пациентами с данной патологией и адекватной оптимизации профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** качество жизни, дети, подростки, рефлюкс-эзофагит.

## QUALITY OF LIFE IN OLDER CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH REFLUX-ESOPHAGITIS

S. E. Zagorskiy

Polesky State University, Pinsk

Nowadays quality of life (QL) is an important criterion in the disease assessment. The aim of the study is to evaluate QL indicators in older children and adolescents with reflux-esophagitis (RE). 116 children and adolescents with RE in their exacerbation period and 232 practically healthy respondents aged 12–18 were interviewed by PedsQL 4.0 questionnaire. It was shown that QL of the patients with RE was significantly worse than in healthy children and adolescents ( $p < 0,00001$ ) and was connected with all the spheres of their activity. Of the patients with RE, girls and those in older age group revealed more expressed disturbances in QL indicators. QL indicators of the children with RE decreased more often in cases of non-destructive lesions of mucous coat of stomach in comparison with erosive lesions. So, it is necessary to take into account the worsening of QL indicators in the children and adolescents with RE as a subjective criterion of disease perception in the patients with this pathology, which promotes the treatment optimization.

**Key words:** quality of life, children, adolescents, reflux-esophagitis.

### Введение

Современной тенденцией в структуре заболеваемости детей и подростков является увеличение доли хронической патологии. Среди хронических заболеваний одно из ведущих мест занимают болезни пищеварительной системы, среди которых наиболее стремительный рост в последние годы демонстрирует гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [1–4].

Одним из наиболее развивающихся и перспективных инструментов оценки состояния здоровья здоровых и больных детей стало изу-

чение КЖ [5–8]. КЖ — это интегральная характеристика физиологического, психологического и социального функционирования здорового и больного человека, основанная на его субъективном восприятии. Определение понятия «качество жизни» логически и структурно тесно связано с дефиницией здоровья, данной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): «Здоровье — это состояние полного физического, социального и психологического благополучия человека, а не просто отсутствие болезни и физических дефектов».

Важнейшей задачей медицины на сегодняшний день является не только вернуть человека к здоровому состоянию, но и вернуть его в общество, проведя психологическую и социальную адаптацию.

Расширение применения такого диагностического критерия, как КЖ позволяет учитывать индивидуальные особенности пациента в выборе тактики и стратегии лечения. Кроме того, на основании полученных данных о КЖ пациента врач должен не только добиться улучшения объективных, физиологических показателей, но разработать комплекс мер по устранению социальных причин, обуславливающих заболевание, дать рекомендации по здоровому образу жизни, стилю поведения. Наконец, оценка КЖ служит важным критерием эффективности лечения и реабилитационных мероприятий.

Внедрение простого и надежного метода оценки КЖ, прежде всего, у детей с различными хроническими заболеваниями даст возможность улучшить качество оказания медицинской помощи, продолжить разработку вопросов медицинской, психологической и социальной реабилитации диспансерной группы больных детей в стационаре, санатории, первичном звене здравоохранения.

Существует несколько видов опросников для оценки КЖ в педиатрии: Pediatric Quality of Life Questionnaire (PedsQL), Child Health Questionnaire (CHQ), TNO-AZL Child Quality of Life Questionnaire (TACQOL), German generic quality of life instrument for children (KINDL) и другие.

Разработаны специальные опросники для оценки КЖ у детей с заболеваниями различного профиля (аллергическими, онкологическими, неврологическими, нефрологическими и др.) [5–8].

В качестве одного из наиболее известных опросников оценки КЖ у детей предлагается русская версия общего детского опросника оценки качества жизни — PedsQL 4.0 Generic Core Scales [8]. Его немаловажными преимуществами является: наличие хороших психометрических качеств опросника; простота и удобство в заполнении, статистической обработке и интерпретации результатов; широкий возрастной диапазон (от 2 до 18 лет).

В течение последних лет проведены исследования по изучению влияния заболеваний на физическое, психологическое и социальное функционирование детей в пульмонологии, онкологии, кардиологии, дерматологии и других областях педиатрии [9–11], однако публикации, посвященные КЖ педиатрических больных гастроэнтерологического профиля, малочисленны и не позволяют представить многие аспекты развития и течения болезни [12, 14]. Кроме того, недостаточно изученной остается проблема КЖ при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как у взрослых, так и у детей [13–15].

### **Цель исследования**

Оценить показатели качества жизни у детей старшего возраста и подростков с рефлюкс-эзофагитом.

### **Материал и методы**

Для исследования методом сплошной случайной выборки было отобрано 116 детей и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с РЭ в период обострения (основная группа). Диагноз эзофагита был верифицирован эндоскопически (в соответствии с классификацией G. Tytgat в модификации В. Ф. Приворотского и соавт.) и морфологически при проведении эзофагогастродуоденоскопии в 2009–2010 гг. на базе 3-й и 4-й городских детских клинических больниц г. Минска. В эндоскопических исследованиях использовались фиброэндоскопы Olympus PQ 20, XP 20, XPE 20.

Средний возраст обследованных детей с РЭ составил  $15,63 \pm 1,54$  года, мальчиков было 56 (48,3 %), девочек — 60 (51,7 %).

В контрольную группу вошли 232 респондента, сопоставимых по возрастному и половому составу с основной, поступившие для стационарного лечения острых респираторных инфекций и не имеющие гастроэнтерологических жалоб. Средний возраст детей и подростков в контрольной группе —  $15,41 \pm 1,71$  года, среди них 23 мальчика (53,0 %) и 109 девочек (47,0 %).

Критериями исключения из исследования были: для обеих групп перенесенные в течение последних трех месяцев острые заболевания, а также указания в анамнезе на наличие хронических заболеваний других систем (кроме органов пищеварения); дополнительно для контрольной группы — наличие субъективных и (или) объективных данных о патологии пищеварительной системы.

КЖ оценивали при помощи опросника PedsQL 4.0 [8]. Он состоит из 23 вопросов и включает 4 шкалы: физическое функционирование (8 вопросов), эмоциональное функционирование (5 вопросов), социальное функционирование (5 вопросов) и ролевое функционирование (учеба) (5 вопросов). Общее количество баллов после процедуры перекодирования каждого из пяти вариантов ответа рассчитывается в итоге по 100-балльной шкале (от 0 до 100 баллов): чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка.

Статистическая обработка материалов выполнена с использованием пакета программ «Statistica», 8.0. При анализе данных использовали непараметрический метод с расчетом U-критерия Манна-Уитни. За уровень статистической достоверности принимали  $p < 0,05$ .

### **Результаты и их обсуждение**

При анкетировании детей и подростков с РЭ (основная группа) и не имеющих жалоб, типичных для патологии органов пищеварения (контрольная группа) были получены результаты по качеству жизни, которые приведены в таблице 1).

Таблица 1 — Сравнительные показатели качества жизни у детей и подростков в зависимости от наличия рефлюкс-эзофагита

Критерий качества жизни	Основная группа (n = 116), баллы	Контрольная группа (n=232), баллы	p, U-критерий Манна-Уитни
Физическое функционирование	76,6	88,2	p < 0,00001
Эмоциональное функционирование	62,5	74,6	p < 0,00001
Социальное функционирование	85,4	91,6	p < 0,00001
Ролевое функционирование	61,7	73,8	p < 0,00001
В целом	72,2	82,8	p < 0,00001

При анализе полученных данных установлено, что дети с РЭ имели значительно более низкие суммарные балльные показатели КЖ по сравнению с контрольной группой (p < 0,00001), при этом статистически значимые различия достигались за счет снижения всех показателей функционирования.

Изменения в показателях КЖ у детей и подростков соответствуют данным, полученным у взрослых пациентов с патологией пищевода, и отражают достаточно выраженные клини-

ческие проявления болезни уже в детском возрасте [13–15].

При анализе показателей КЖ у пациентов с РЭ в зависимости от пола суммарный показатель был статистически значимо выше у мальчиков, чем у девочек (p = 0,04), однако изменения в различных сферах носили разнонаправленный характер. Так, в физическом и эмоциональном функционировании мальчики значительно опережали девочек, однако уступали им в социальном и ролевом функционировании (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели качества жизни у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от пола

Критерий качества жизни	Девочки (n = 56), баллы	Мальчики (n = 60), баллы	p, U-критерий Манна-Уитни
Физическое функционирование	73,9	79,5	0,009
Эмоциональное функционирование	58,2	67,1	0,0001
Социальное функционирование	87,7	83,0	0,0004
Ролевое функционирование	62,1	61,3	0,08
В целом	70,9	73,6	0,04

Для дальнейшего анализа все пациенты основной группы были разделены по возрасту на две подгруппы: 12–14 и 15–18 лет. Вышеуказанные возрастные диапазоны были выбраны с учетом происходящих преимущественно до 15 лет нейроэндокрин-

ных изменений. Сравнение обследованных детей и подростков с РЭ в зависимости от возраста выявило ухудшение интегративных показателей КЖ в более старшей возрастной группе, при этом различия были статистически значимыми (таблице 3).

Таблица 3 — Показатели качества жизни у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от возраста

Критерий качества жизни	12–14 лет (n = 35), баллы	15–18 лет (n = 81), баллы	p, U-критерий Манна-Уитни
Физическое функционирование	80,6	74,9	0,001
Эмоциональное функционирование	66,1	60,9	0,022
Социальное функционирование	85,0	85,6	0,92
Ролевое функционирование	61,7	61,7	0,93
В целом	74,3	71,3	0,005

Снижение показателей КЖ в более старшей возрастной группе касалось физической активности и сферы чувств, в то время как коммуникативные возможности и учебная деятельность практически не отличались. Такая структура изменений может быть связана

с более выраженными клиническими проявлениями в подростковом возрасте, приводящими к ухудшению в сферах физических возможностей и эмоционального восприятия. При этом длительное течение заболевания, возможно, приводит к активизации компенса-

торных способностей в области коммуникативной и учебной деятельности.

При сопоставлении показателей КЖ у детей с РЭ в зависимости от наличия эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода оказалось, что КЖ у детей без деструктивных изменений было значительно ниже, чем при эрозивном эзофагите (суммарные баллы 70,2 и 73,9 соответственно,  $p =$

0,001). При этом различия были связаны, главным образом, с физическим и ролевым функционированием, в меньшей степени — со сферой чувств и только социальная активность не зависела от выраженности воспалительного поражения пищевода. Сравнительная характеристика средних показателей в различных сферах КЖ у обследованных детей и подростков с РЭ представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Показатели качества жизни у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от степени повреждения слизистой оболочки пищевода

Критерий качества жизни	Катаральный эзофагит (n = 53), баллы	Эрозивный эзофагит (n = 63), баллы	p, U-критерий Манна-Уитни
Физическое функционирование	73,8	79,0	0,012
Эмоциональное функционирование	60,6	64,0	0,12
Социальное функционирование	85,5	85,4	0,86
Ролевое функционирование	58,9	64,3	0,002
В целом	70,2	73,9	0,001

Вероятно, более низкое КЖ при отсутствии эрозивных поражений пищевода по сравнению с пациентами с деструктивными формами эзофагита связано с участием в возникновении последних ряда острых (химических, алиментарных, токсических) повреждающих факторов, не успевающих значительно изменить субъективные ощущения болезненного состояния, а также преобладанием среди них лиц мужского пола, имеющих более высокие показатели КЖ. В то же время длительный дисбаланс между факторами агрессии и защиты может приводить, с одной стороны, к активизации адаптивных механизмов организма и, соответственно, к менее тяжелым повреждениям слизистой оболочки пищевода, с другой — к более выраженному нарушению КЖ у этой группы детей.

#### Заключение

Особенностью субъективного восприятия ГЭРБ является выраженное снижение такого интегрального показателя здоровья, как качество жизни.

Качество жизни детей с рефлюкс-эзофагитом значительно ниже, чем у здоровых детей, и связано со всеми сферами функционирования, при этом различия носят статистически значимый характер.

Более выраженные нарушения в показателях качества жизни при рефлюкс-эзофагите отмечаются у девочек и в более старшем возрасте, однако они носят неоднородный характер.

Качество жизни детей с эзофагитом снижается в большей степени при неэрозивных поражениях слизистой оболочки пищевода.

Таким образом, по результатам нашего исследования, у детей с РЭ отмечается ухудшение КЖ, что требует разработки соответствующих адекватных мероприятий в лечебной тактике, адаптированных для конкретного пациента с

учетом его индивидуальных особенностей (пола, возраста, выраженности поражений и др.).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной Болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги / Л. Б. Лазебник [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2009. — № 6. — С. 4–12.
2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей / В. Ф. Приворотский [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2011. — № 1. — С. 14–21.
3. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease / J. Dent [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
4. Gold, B. D. Review article: epidemiology and management of gastro-oesophageal reflux in children / B. D. Gold // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19 (Suppl. 1). — P. 22–27.
5. Изучение качества жизни детей — важнейшая задача современной педиатрии / А. А. Баранов [и др.] // Рос. пед. журнал. — 2005. — № 5. — С. 30–34.
6. Винярская, И. В. Изучение качества жизни у детей / И. В. Винярская // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2006. — № 3. — С. 28–31.
7. Лукьянова, Е. М. Оценка качества жизни в педиатрии / Е. М. Лукьянова // Качественная клин. практика. — 2002. — № 4. — С. 34–42.
8. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — М.: ОЛМА, 2007. — 320 с.
9. Евдокимов, Е. Л. Качество жизни у детей с хроническими дерматозами / Е. Л. Евдокимов // Психотерапия и клин. психология. — 2010. — № 1. — С. 118–121.
10. Нефедовская, Л. В. Исследование качества жизни детей с нарушениями зрения / Л. В. Нефедовская // Вопросы совр. педиатрии. — 2009. — № 1. — С. 10–12.
11. Mishoe, S. C. Development of an instrument to assess stress levels and quality of life in children with asthma / S. C. Mishoe // J. of Asthma. — 1998. — Vol. 35, № 7. — P. 553–563.
12. Гурова, М. М. Качество жизни детей с хроническими гастроудоденитами / М. М. Гурова, И. Г. Хмельевская // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2010. — № 11. — С. 16–22.
13. Динамика показателей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне сочетанной терапии / И. В. Маев [и др.] // РМЖ. — 2010. — № 5. — С. 283–287.
14. Development of a quality of life instrument for pediatric gastroesophageal reflux disease: qualitative interviews / S. P. Acierno [et al.] // J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2010. — Vol. 50, № 5. — P. 486–492.
15. Guy, D. E. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, and impact on quality of life — a population-based study / D. E. Guy, N. J. Talley // J. of Clinical Gastroenterology. — 2009. — Vol. 43. — P. 111–117.

**СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

УДК 616.831-005-002.1-06:616.36-002

**ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ  
У БОЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С  
(случай из клинической практики)****А. М. Майбогин, М. К. Недзведь, Д. В. Терешков****Гомельский государственный медицинский университет  
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск  
Гомельская областная инфекционная клиническая больница**

В статье приводится случай наблюдения ишемического инфаркта головного мозга у больной хронической HCV-инфекцией. Хотя частота встречаемости данной патологии не высока по сравнению с таковой в общей популяции, это состояние является угрожающим для жизни и должно рассматриваться в клинике как одно из возможных неврологических проявлений хронической HCV-инфекции, развитие которой, очевидно, связано со смешанной криоглобулинемией, являющейся, в свою очередь, наиболее частым внепеченочным проявлением HCV. Однако этиология криоглобулинемии и особенности ее висцеральных проявлений при хронической HCV-инфекции нуждаются в уточнении, что представляется особо актуальной задачей на современном этапе лечения гепатита С.

Ключевые слова: HCV, морфология, головной мозг, лакунарный инфаркт, криоглобулинемия.

**ACUTE DISORDER OF BRAIN BLOOD CIRCULATION  
IN A PATIENT WITH CHRONIC HCV INFECTION  
(clinical case)****A. M. Maybogin, M. K. Nedzved, D. V. Tereshkov****Gomel State Medical University  
Belorussian State Medical University, Minsk  
Gomel Regional Infectious Clinical Hospital**

The present article describes a clinical case of ischemic cerebral infarction in a female patient with chronic HCV-infection. Although the prevalence of this pathology does not seem to be very high in comparison with that in general population, it remains life-threatening and must be well studied as one of the possible neurologic complications of chronic HCV infection concordant to mixed cryoglobulinemia, the most prevalent anhepatic HCV manifestation. However, the etiology and peculiarities of visceral cryoglobulinemia manifestations in chronic HCV infection need further research, which makes this problem extremely actual in the present-day HCV treatment.

Key words: HCV, morphology, cerebrum, lacunar infarction, cryoglobulinemia.

**Введение**

Как известно, хроническая инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV), может ассоциироваться с рядом внепеченочных проявлений с поражением различных органов и систем. Несмотря на то, что HCV является, в первую очередь, гепатотропным, в литературных источниках все чаще встречаются данные о том, что этот вирус может являться причиной различных расстройств в центральной и периферической нервной системе. Это согласуется с полученными в последнее время данными об участках внепеченочной репликации HCV, в том числе в ткани головного мозга [1–5].

В настоящее время считается, что хроническая HCV-инфекция морфологически проявляется в головном мозге в виде воспалитель-

но-дистрофических и дисциркуляторных изменений. Среди них: прогрессирующий диссеминированный энцефаломиелит, лейкоэнцефалопатия, фокальный экссудативный и (или) некротический васкулит (криоглобулинемия I и II типов), нарушения кровообращения, включая внутримозговые кровоизлияния, выраженная в разной степени церебральная ишемия, фокальные изменения нейронов и клеток глии, микроинфаркты в различных участках головного мозга, асептический лептоменингит [3, 6–8]. Особое значение при этом придается смешанной форме криоглобулинемического васкулита, поскольку данный феномен наиболее часто встречается у больных вирусным гепатитом С (в 50–90 % случаев), что, очевидно, свидетельствует об этиологической связи сме-

шанной криоглобулинемии и HCV-инфекции. При этом криоглобулинемия обнаруживается в большинстве случаев проявлениями остальных изменений ЦНС, связываемых с HCV-инфекцией, что позволяет предполагать определенную патогенетическую связь между ними и рассматривать криоглобулинемию как фоновый процесс, а в некоторых случаях и как инициирующий фактор развития описываемых изменений [8–11].

Однако на данный момент остается неясным, вызываются ли вышеуказанные изменения непосредственным влиянием вируса на клетки мозга либо возникают в ответ на иммунные и метаболические нарушения ЦНС [9–11]. Еще менее изученными остаются механизмы возникновения и развития этих изменений.

Лечение гепатита С является одной из наиболее сложных проблем современной медицины [1]. Проблема усугубляется тем, что применяемая в настоящее время в мировой практике противовирусная терапия интерфероном в комбинации с рибавирином является эффективной в 54–55 % случаев и обладает рядом негативных побочных эффектов, в том числе со стороны ЦНС. Среди них — периферическая нейропатия и демиелинизация. Имеются также указания на то, что данная схема лечения значительно не влияет на развитие и течение HCV-ассоциированной лейкоэнцефалопатии, а в некоторых случаях связана с развитием внутримозговых кровоизлияний [6, 7, 9–11].

В данной статье мы приводим случай собственного наблюдения лечения, смерти и последующего патологоанатомического исследования трупа пациентки Р., 58 лет (длина тела 170 см, вес 76 кг), длительно страдавшей хроническим гепатитом С с исходом в цирроз печени, скончавшейся вследствие острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта в области среднего мозга.

*Анамнез:* диагноз «Хронический вирусный гепатит С» выставлен в 1996 г., в 2009 г. диагностирован цирроз печени. В этом же году вирусная этиология заболевания подтверждена обнаружением РНК HCV методом ПЦР.

*Парентеральный анамнез:* в 1980-е гг. была донором крови. Неоднократно лечилась в отделении хронических вирусных гепатитов Учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» (ГОИКБ). Последняя госпитализация — в июне 2011 г.: состояние при поступлении тяжелое за счет печеночно-клеточной недостаточности, отечно-асцитического синдрома. В сознании, ориентирована. Заторможена, сонлива. Склеры, кожа иктеричные. На коже отмечаются «сосудистые звездочки», очаговая геморрагическая пурпура на нижних конечностях. Температура тела 37,0 °С. Дыхание в легких ослаблено в нижних отделах

с обеих сторон, хрипов нет. ЧД — 20/мин. Тоны сердца приглушены, сокращения ритмичные. ЧСС — 92/мин. АД — 95/60 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен за счет асцита, болезненный в правом подреберье. Пальпация печени, селезенки затруднена из-за асцита. Стул жидкий с незначительной примесью крови, 3 раза за сутки. Диурез снижен. Отеки голеней, стоп.

*Данные клинических исследований:* биохимический анализ крови от 23.06.11 г.: общий билирубин — 127,5 мкмоль/л (прямой — 97,3 мкмоль/л, непрямой — 30,2 мкмоль/л), АЛАТ — 80,3 ед./л, АСАТ — 113,4 ед./л, тимоловая проба — 10,2 ед, щелочная фосфатаза — 69,1 ед./л, амилаза — 28,4 мг\*с/л, холестерин — 3,0 ммоль/л, β-липопротеиды — 54,0 ед., мочевины — 11,1 ммоль/л, креатинин — 84,6 мкмоль/л, общий белок — 53,7 г/л, альбумин — 27,5 г/л, калий — 2,41 ммоль/л, натрий — 140,5 ммоль/л, кальций — 2,02 ммоль/л, глюкоза — 3,7 ммоль/л. Биохимический анализ крови от 06.07.11 г.: общий билирубин — 81,5 мкмоль/л (прямой — 47,5 мкмоль/л, непрямой — 34,0 мкмоль/л), АЛАТ — 50,6 ед./л, АСАТ — 43,6 ед./л, тимоловая проба — 12,0 ед, щелочная фосфатаза — 159,0 ед./л, амилаза — 28,9 мг\*с/л, холестерин — 3,9 ммоль/л, β-липопротеиды — 58,0 ед., мочевины — 3,4 ммоль/л, общий белок — 70,2 г/л, креатинин — 53,5 мкмоль/л, альбумин — 34,0 г/л, глюкоза — 3,9 ммоль/л. Коагулограмма от 23.06.11 г.: АЧТВ — 35,5 с, протромбиновый индекс — 0,59, фибриноген — 3,55 г/л, D-димеры — 2549 нг/мл. Протромбиновый индекс от 22.06.11 г. — 0,39; 06.07.11 г. — 0,62. Общий анализ крови от 06.07.11 г.: эритроциты —  $3,95 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 98 г/л, лейкоциты —  $5,3 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 0 %, палочкоядерные — 6 %, сегментоядерные — 62 %, лимфоциты — 25 %, моноциты — 7 %, тромбоциты —  $119 \times 10^9$ /л, СОЭ — 45 мм/ч. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 23.06.11 г. Заключение: Эхопризнаки гепатоспленомегалии, цирроза печени, портальной гипертензии, асцита. Хронический холецистит; хронический панкреатит, нефропатия. Фиброгастроуденоскопия от 08.07.11 г.: варикозное расширение вен пищевода I ст. Рентгенография органов грудной клетки от 24.06.11 г. Заключение: легкие и сердце в норме.

#### **Клинический диагноз:**

*Основное заболевание:* Цирроз печени вирусной этиологии (ПЦР: РНК HCV положительная, ИФА: antiHCV положительная), декомпенсированная стадия. Класс тяжести С (по Чайлд-Пью).

*Осложнения основного заболевания:* Печеночно-клеточная недостаточность II ст. Портальная гипертензия. Варикозное расширение



вен пищевода I ст. Асцит. Спленомегалия с синдромом гиперспленизма. Тромбоцитопения. Порто-системная энцефалопатия II ст.

*Сопутствующий диагноз:* Хронический холецистит. Гастроэнтероколит неинфекционной этиологии.

*Лечение:* одноклеточная свежемороженая плазма, калий-поляризующая смесь, рибоксин, этамзилат натрия, викасол, витамин B1, цефотаксим, фуросемид, верошпирон, аспаркам, антиоксикапс.

Выписана с клинико-лабораторным улучшением под наблюдение инфекциониста поликлиники.

14.10.2011 г. в 16 часов 05 минут доставлена в неврологическое отделение одного из стационаров г. Гомеля бригадой скорой медицинской помощи из дома с предварительным диагнозом: «Острое нарушение мозгового кровообращения?» (из анамнеза известно, что больная внезапно потеряла сознание, перестала быть доступна контакту). Консультирована нейрохирургом: черепно-мозговая травма исключена. Химико-токсикологический анализ крови от 18.10.2011: этиловый спирт не обнаружен.

*Объективно:* резко заторможена, смешанная афазия, глазные щели D = S. парез зрения вправо. Асимметрия носогубного треугольника. Частота дыхания 18/мин, артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Пульс 70 ударов в минуту, печень пальпаторно увеличена.

*Данные клинических исследований:* Общий анализ крови от 14.10.2011 г.: лейкоциты —  $10,1 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $4,06 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 88 г/л, тромбоциты —  $95 \times 10^9/\text{л}$ . Биохимический анализ крови от 14.10.2011 г.: глюкоза крови — 3,1 ммоль/л, мочевины — 6,5 ммоль/л, АЛАТ — 1,5 ммоль/л-ч, АСАТ — 1,2, креатинин — 0,145 ммоль/л, билирубин общий — 193,4 ммоль/л, прямой — 112,4, непрямой — 81. АЧТВ — 70. Общий анализ мочи от 14.10.2011 г.: цвет мутный, белок — 0,774 г/л, эр. — 10–15 в поле зрения. Анализ спинномозговой жидкости от 14.10.2011 г.: фибринозная пленка. Хлориды — 120 ммоль, глюкоза — 2,4 ммоль, белок — 0,161, цитоз — 3/3: лейкоц. — 1–2 в п/з, эр. — 15–20 /п/з.

*Лечение:* Sol Thiaminichloridi, Sol. Pyridoxinhydrochloridi, Sol. Mannitumi, Sol. Mexibeli, Sol. Pyracetami, Tab. Furosemidi, Tab. Cinnarizini, Enalaprili, Sol. Etomoxipini.

Смерть — 17.10.2011 г. в 21 час 30 минут на фоне явлений мозговой комы.

Заключительный клинический диагноз:

*Основное заболевание:* Дисметаболическая энцефалопатия с рассеянной неврологической симптоматикой, декомпенсация. ОНМК? Цирроз печени вирусной (HCV) этиологии, класс тяжести «С» по Чайлд-Пью, декомпенсация.

*Осложнения основного заболевания:* Отек головного мозга. Мозговая кома. Портальная гипертензия. Анемия средней степени тяжести.

*Сопутствующие заболевания:* хронический холецистит вне обострения.

**Выписка из протокола патологоанатомического исследования:**

**Серозные полости и оболочки.** Листки плевры, перикарда, брюшины влажные, блестящие. Органы в полостях расположены правильно. В брюшной полости содержится до 2500 мл полупрозрачной опалесцирующей жидкости серого цвета, в плевральных полостях до 1300 мл мутной серозной жидкости.

**Органы пищеварения.** Язык серо-коричневого цвета, чистый. Пищевод продольной складчатости, в нижней трети определяются единичные варикозно расширенные вены. Желудок обычного вида, в просвете около 30 мл мутной жидкости, слизистая с сохраненной складчатостью, серого цвета. Слизистая оболочка тонкого кишечника серо-розового цвета, содержимое соответствует отделам. Слизистая толстого кишечника серого цвета, содержимое соответствует отделам. Печень массой 2950 г, каменистой плотности. Поверхность бугристая, серо-желтого цвета. На разрезе паренхима мелкобугристая, серо-коричневая. Желчный пузырь грушевидной формы, заполнен оливковой желчью. Слизистая пузыря серого цвета, стенка 0,2 см. Внутривенные и внепеченочные желчные ходы не расширены. Поджелудочная железа в виде плотного тяжа серого цвета  $23 \times 4 \times 4,4$  см. На разрезе полнокровная, дольчатого строения, массой 60 г.

**Моче-половые органы.** Почки равновеликие, несколько атрофичны, правая почка —  $11 \times 6 \times 4$  см, левая —  $11 \times 5 \times 4,2$  см, суммарная масса — 270 г. Фиброзная капсула прозрачная, гладкая, снимается легко, обнажая гладкую коричневую поверхность обеих почек. Паренхима почек на разрезе серо-коричневая, лоханки прокрашены коричневым пигментом, слои несколько смазаны, с диффузными петехиальными кровоизлияниями.

**Система кровотока.** Селезенка  $12 \times 7,5 \times 5,5$  см, массой 310 г, плотно-эластичной консистенции. Фиброзная капсула прозрачная. На разрезе паренхима светло-вишневого цвета, не оставляет соскоб. Лимфоузлы обычного вида, не увеличены, на разрезе серо-синего цвета. Костный мозг не исследовался.

**Полость черепа.** Мягкие ткани головы и кости черепа без видимых повреждений. Твердая мозговая оболочка мутная, перламутрового цвета, гладкая. Мягкая мозговая оболочка полнокровная, напряженная, плотно облепает извилины. Полушария головного мозга симметричные, внешне несколько атрофичны. Масса мозга — 1160 г. Борозды углублены, извилины

истончены. На разрезе вещество мозга влажное, набухшее, умеренно полнокровное. Поверхность среза выбухает, прилипает к поверхности ножа. Серое и белое вещества определяются четко. Полости желудочков содержат умеренное количество прозрачного ликвора. Эпендима желудочков влажная. Сосудистые сплетения серо-красного цвета. В среднем мозге (область четверохолмия — левый зрительный бугор, левая передняя ножка мозга) определяются мелкие очаги энцефаломалиции (0,5×0,7 см и 1,0×1,0 см соответственно). Мост и продолговатый мозг не изменены. Сосуды ромбовидной ямки полнокровные. Древоподобная структура мозжечка сохранена, полушария мозжечка симметричные. Сосуды основания мозга (*aa. basilaris, superior cerebelli, cerebri posterior, communicans posterior, cerebri media et cerebri anterior*) обычного вида, эластичные, с гладкими стенками, полупрозрачные, интима серо-желтого цвета, просвет не изменен.

При гистологическом исследовании головного мозга обнаружено: мягкая мозговая оболочка тонкая, без признаков склероза, очаговая круглоклеточная инфильтрация сосудов. Периинтима: круглоклеточная инфильтрация и белковое пропитывание стенок сосудов МЦР. Отложение белковых преципитатов в просвете с распространением через сосудистую стенку в периваскулярные пространства. Кора: послойное строение в целом сохранено, диффузный умеренно выраженный реактивный глиоз по типу сателлитоза. Фокальное выпадение нейронов 3-го и 5-го слоев. Очаговый липофусциноз пирамидальных клеток. Реактивные изменения микроглии.

Граница серого и белого вещества в целом определяется четко. Белое вещество: очаги, похожие на демиелинизацию, реактивные пролиферативные изменения глии. В просвете микрососудов — отложения эозинофильных белковых фибриноподобных преципитатов. Отек, диффузная круглоклеточная инфильтрация и очаговое утолщение сосудистой стенки с отложением в ней гиалиноподобной субстанции без явлений эластофиброза и сужением сосудистого просвета артериол малого и среднего калибра. Расширение пространств Вирхова-Робэна с распространением в них белкового субстрата из просвета микрососудов. (Таким образом, наблюдаемые изменения головного мозга вне зоны инфаркта соответствуют иммунному васкулиту с поражением артерий малого и среднего калибра с характерными альтеративными и дистрофическими проявлениями, наблюдаемыми как в сосудистой стенке, так и периваскулярных пространствах).

В области покрышки четверохолмия и левой передней ножки мозга определяются участки энцефаломалиции. Выраженный перицеллюлярный отек, признаки острого ишемического повреждения нейронов в сохранных участках.

Гистологическое исследование печени: ткань представлена ложными дольками, гепатоциты в состоянии белковой и очаговой крупнокапельной жировой дистрофии, определяются фокальные внутريدольковые колликвационные некрозы и тельца Каунсильмена; выраженный мостовидный и перипортальный фиброз с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и формированием лимфоидных фолликулов в пределах фиброзных септ; маргинальная пролиферация эпителия желчных протоков; умеренно выраженная, преимущественно круглоклеточная с примесью нейтрофилов инфильтрация внутри долек, пролиферация клеток РЭС. Гистологическая картина соответствует ИГА 24 ГИС 4 (по Knodell-Desmet, 1994).

При гистологическом исследовании почек обнаружена морфологическая картина диффузного интракапиллярного мезангиопротрофиативного гломерулонефрита. Это согласуется с литературными данными об изменениях почек у больных HCV-инфекцией с явлениями смешанной криоглобулинемии [10, 11].

Очевидно, что наблюдаемые патоморфологические изменения головного мозга соответствуют лакунарному инфаркту, который составляет 15–30 % случаев ишемического инсульта. Лакунарные инфаркты, как известно, представляют небольшие по величине (до 15 мм в диаметре) очаги ишемии, которые локализуются в белом веществе полушарий большого мозга, в мозговом стволе и мозжечке. Своим названием они обязаны тому, что в процессе их организации образуется маленькая киста — лакуна (франц. lacunae — «полость», «лакуна»). Около 80 % лакун обнаруживается в перивентрикулярной области, базальных ядрах или таламусе, а 20 % лакун — в мозговом стволе и мозжечке. Их развитие связывают с поражением мелких (40–80 мкм в диаметре) перфорирующих ветвей средней и задней мозговых артерий, а также базилярной артерии, поскольку коллатеральное кровообращение в бассейнах перфорирующих артерий выражено слабо. Поэтому стеноз или закупорка этих артерий вследствие липогиалиноза, фибриноидного некроза, васкулита, иммунологического поражения, микроатеромы или тромбоза приводит к развитию локальной ишемии и небольшого инфаркта в бассейне пораженной артерии. В качестве основных причин поражения мелких перфорирующих артерий мозга считают возраст, артериальную гипертонию и сахарный диабет [12].

В приведенном же нами случае, как следует из представленного ранее гистологического описания ткани головного мозга вне зоны инфаркта, превалирует морфологическая картина диффузного иммунного васкулита, что вполне

совпадает с литературными данными по этому вопросу [8–12]. Васкулит мозговых артерий, упоминавшийся как одна из возможных причин развития лакунарного инфаркта, способен привести к стенозированию артериального просвета вплоть до полной окклюзии или стать источником артерио-артериальной тромбоэмболии. Церебральный васкулит наблюдается при системной красной волчанке, узелковом периаартериите, гранулематозном ангиите, височном артериите, болезни Такаюсу, болезни Бехчета, гранулематозе Вегенера, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена (который, как известно, может являться одной из форм внепеченочного проявления HCV-инфекции), а также при различных инфекционных заболеваниях, включая HCV-инфекцию [10–12].

Таким образом, обнаруженные признаки церебрального иммунного васкулита позволяют рассматривать его как «первичную» причину, предопределившую развитие у пациентки лакунарного инфаркта, и в то же время вторичное состояние, поскольку возникновение васкулита связано с имевшей место HCV-инфекцией, а его манифестация представляет собой наиболее частое внепеченочное проявление указанной инфекции [8–12].

По результатам аутопсии нами был установлен следующий патологоанатомический диагноз:

**Основное заболевание:** Острое нарушение мозгового кровообращения по типу лакунарного ишемического инфаркта среднего мозга в области четверохолмия и левой передней ножки мозга (I 63.5 по МКБ-10).

**Фоновое заболевание:** Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С (доказанный молекулярно-генетическими исследованиями) ИГА 24 ГИС 4 (по Knodell-Desmet, 1994) с внепеченочными проявлениями: геморрагическая пурпура, криоглобулинемический васкулит с поражением микрососудов почек с развитием вторичного мезангиопролиферативного гломерулонефрита и поражением перфорантных артерий головного мозга.

**Осложнение основного заболевания:** Отек и набухание вещества головного мозга (G 93.6 по МКБ-10). Портальная гипертензия: асцит, гидроторакс, гепатоспленомегалия, варикозное расширение вен пищевода. Печеночно-почечная недостаточность.

**Сопутствующие заболевания:** Хронический гастрит. Хронический панкреатит. Хронический холецистит.

### Заключение

В статье приводится клиничко-морфологический анализ случая смерти пациентки с хронической HCV-инфекцией от ишемического инфаркта головного мозга. Несмотря на то, что частота развития ишемического инфаркта головного мозга у такой категории больных не высока по сравнению с таковой в общей популяции, данная патология является угрожающей для жизни и должна рассматриваться как одно из возможных неврологических проявлений хронической HCV-инфекции. Очевидно, что развитие ишемического инфаркта головного мозга среди пациентов с хронической HCV-инфекцией связано с церебральным проявлением смешанной криоглобулинемии, являющейся наиболее частым внепеченочным проявлением HCV. Однако этиология криоглобулинемии и особенности ее висцеральных проявлений при хронической HCV-инфекции нуждаются в уточнении, что представляется особо актуальной задачей на современном этапе лечения гепатита С [8–11].

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зинченко, А. И. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии: учеб. пособие / А. И. Зинченко, Д. А. Паруль. — Минск: Выш. шк., 2005. — 214 с.
2. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С / О. Л. Арямкина [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2006. — № 1. — С. 6–8.
3. Майбогин, А. М. Морфологические изменения в головном мозге у больных вирусным гепатитом С / А. М. Майбогин // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 1. — С. 36–38.
4. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection / D. M. Forton [et al.] // J. Viral Hepat. — 2003. — Vol. 10. — P. 81–86.
5. Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants / D. M. Forton [et al.] // Journal of Virology. — 2004. — Vol. 78(10). — P. 5170–5183.
6. Fulminant central nervous system demyelination associated with interferon- $\alpha$  therapy and hepatitis C infection / R. Höfberger [et al.] // Multiple Sclerosis. — 2007. — Vol. 13. — P. 1100–1106.
7. Leucoencephalopathy as rare complication of hepatitis C infection / R. Buccoliero [et al.] // Neurol. Science. — 2006. — Vol. 27. — P. 360–363.
8. Neurological manifestations of chronic hepatitis C / J. G. Heckmann [et al.] // J. Neurol. — 1999. — Vol. 246. — P. 486–491.
9. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and peripheral neuropathy: a case report / A. G. Vigani [et al.] // Braz J Med Biol Res. — 2005. — Vol. 38. — P. 1729–1734.
10. Hepatitis C — associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / D. Saadoun [et al.] // Rheumatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 1234–1242.
11. Hepatitis C infection and mixed cryoglobulinemia vasculitis: a review of neurologic complications / P. Cacoub [et al.] // AIDS. — 2003. — Vol. 19. — P. 128–134.
12. Яхно, Н. Н. Болезни нервной системы / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штудман: в 2 кн. — М.: Медицина, 2001. — 237 с.

Поступила 17.05.2012

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

**Уважаемые коллеги!** С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выведены 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.