

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

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

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

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

№ 3 (41)
Июль-сентябрь 2014

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. Бортоновский (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), Э. А. Надыров (Гомель), 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. 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), А. В. Рожко (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,

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: *В. П. Щербина*

Редактор: *Т. А. Соколова*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

Подписано в печать 29.09.2014. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,90. Уч.-изд. л. 19,57. Тираж 200 экз. Заказ 346.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Т. П. Дюбкова, В. Ф. Жерносек Лекарственные средства как индукторы синдрома Стивенса — Джонсона — токсического эпидермального некролиза у детей	7
В. Н. Бондаренко, И. В. Буйневич, Ю. А. Морозов, Т. В. Марченко, Р. В. Медников, С. Н. Кижло Оценка функции почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: креатинин или цистатин С? (обзор литературы)	15
Е. П. Науменко, И. Э. Адзерихо Современное и перспективное применение эхокардиографии с использованием тканевой доплерографии в оценке структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с сочетанной патологией: ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (обзор литературы)	18
О. Л. Палковский, Л. И. Новогран, И. О. Полонская Проблемы терапии нозокомиальной инфекции, вызванной <i>Acinetobacter baumannii</i> (обзор литературы)	26
Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев Филогенетические аспекты молекулярной биологии в медицине (обзор литературы).....	30
О. А. Теслова Разрыв матки при спонтанных и индуцированных родах после предшествующего кесарева сечения: оценка рисков.....	35
Н. М. Турченко, С. Ю. Турченко Ожирение: современный взгляд на проблему (лекция, часть 1)	41
Ю. И. Брель Взаимодействие и адаптация систем энергообеспечения скелетных мышц при физических нагрузках	47
С. А. Семеняго, В. Н. Жданович Анатомические особенности венозного русла голени (обзор литературы).....	53
А. Д. Борсук Скрининг колоректального рака (обзор литературы).....	56
А. А. Дмитриенко, В. В. Аничкин, М. Ф. Курек, А. Вакар Диагностика остеомиелита при синдроме диабетической стопы (обзор литературы).....	62
Ю. А. Лызикова Определение антимюллерова гормона в норме и при различных гинекологических заболеваниях	67

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

М. В. Олизарович Сопоставление клинической картины радикулопатии с уровнем формирования грыжи поясничного межпозвонкового диска	72
С. Н. Нимер Патоморфологические реакции сосудистого компонента коммуникационных систем при острых нарушениях мозгового кровообращения.....	77
Г. Н. Дранник, В. Ф. Петербургский, В. Э. Дриянская, Н. А. Калинина, И. В. Багдасарова, Ф. З. Гайсенюк, О. В. Лавренчук, Т. В. Порошина, Н. А. Севастьянова Исследование про- и противовоспалительных цитокинов у детей с уропатиями верхних мочевых путей.....	82

П. Г. Бедин, С. А. Ляликов, Т. В. Некрашевич, Н. Г. Солтан, Л. В. Новомлинова, И. П. Карташевич Антибиотикочувствительность золотистого стафилококка у детей Гродненского региона, страдающих хроническим тонзиллитом	87
А. М. Юрковский, Н. В. Бобович, С. Л. Ачинович, В. Н. Беляковский Топография задних длинных крестцово-подвздошных связок: особенности расположения относительно линии остистых отростков	92
М. Л. Каплан, Д. Н. Бонцевич Течение сосудистой мозговой недостаточности при патологической извитости сонных артерий, ее роль при определении показаний к оперативному лечению.....	95
М. Бенхамед, А. М. Пристром, П. Ф. Черноглаз, В. В. Макеев, Д. А. Кабиров Оценка качества жизни у пациентов с ИБС, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству	100
А. В. Налетов Влияние токсигенных штаммов <i>Helicobacter pylori</i> на клинико-морфологические проявления хронической гастродуоденальной патологии у детей	103

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович Сопоставление сонографических и гистологических данных при дистрофических изменениях задней длинной крестцово-подвздошной связки.....	107
Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов Модель для оценки и прогноза текущих и накопленных доз внутреннего облучения, сформированных с 1987 г. у населения Республики Беларусь.....	112
С. Н. Мельник, Е. С. Сукач, О. Г. Савченко Состояние центральной гемодинамики молодых людей в зависимости от типа кровообращения при физических нагрузках.....	116
Е. В. Марцинкевич, Т. М. Студеникина, И. А. Мельников Структурно-функциональное состояние сердца при хронической сердечной недостаточности в условиях предварительного применения пробиотиков	121
Д. В. Угольник, Т. В. Козловская Динамика антиоксидантной активности сыворотки крови и кишечного содержимого у экспериментальных животных при моделировании острой кишечной непроходимости	125

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Е. И. Дегтярева, Е. Г. Сарасеко Дозообразующие продукты питания в рационе сельского населения Гомельской области.....	129
---	-----

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А. М. Карамышев, С. Н. Мурашко Наш первый опыт применения активированного рекомбинантного тканевого активатора пламиногена (альтеплаза) при лечении новорожденного ребенка с катетер-ассоциированным тромбом правого предсердия	134
С. С. Ивкина, Т. Е. Бубневич, Н. Л. Бильская Синдром Шегрена у детей	139

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В. В. Аничкин, В. В. Татчихин Метод внутриротовой V-образной резекции языка при раке с одномоментной глоссопластикой	144
В. А. Шумилин, Ю. М. Жученко, В. А. Игнатенко Новые цезий-избирательные сорбционные материалы в радиоэкологии. Синтез, структура и свойства матричных препаратов на основе бинарных железо-медь гексацианоферратов (II)	148

C O N T E N T S

REVIEWS AND LECTURES

T. P. Dyubkova, V. F. Zhernosek Drugs as inducers of Stevens — Johnson syndrome — toxic epidermal necrolysis in children	7
V. N. Bondarenko, I. W. Buynevich, Yu. A. Morozov, T. V. Marchenko, R. V. Mednikov, S. N. Kizhlo Evaluation of renal function in HIV-infected patients: creatinine or cystatin C? (literature review)	15
E. P. Naumenko, I. E. Adzerikho Modern and advanced application of echocardiography together with tissue doppler sonography in assessment of structural and functional state of the myocardium in patients with combined pathology of coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus (literature review)	18
O. L. Palkovsky, L. I. Novogran, I. O. Polonskaya Problems of therapy of nosocomial infections caused by <i>Acinetobacter baumannii</i> (literature review)	26
N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev Phylogenetic aspects of molecular biology in medicine (literature review)	30
O. A. Teslova Uterine rupture in spontaneous and induced labor after cesarean section: literature review and assessment of risks	35
N. M. Turchenko, S. Yu. Turchenko Obesity: modern view on the problem (lecture, part 1)	41
Yu. I. Brel Interaction and adaptation of energy systems of skeletal muscles during physical exercise	47
S. A. Semeniago, V. N. Zhdanovich Anatomic features of venous system of the lower leg (literature review)	53
A. D. Borsuk Colorectal cancer screening (literature review)	56
A. A. Dmitriyenko, V. V. Anichkin, M. F. Kurek, A. Vaqar Diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot syndrome (literature review)	62
Yu. A. Lyzikova Detection of anti-müllerian hormone in women with and without various gynecologic diseases	67

CLINICAL MEDICINE

M. V. Olizarovich The comparison of the clinical picture of radiculopathy with the level of development of hernia in the lumbar intervertebral disk	72
S. N. Nimer Pathomorphological reactions of vascular component of communication systems in acute disorders of cerebral circulation	77
G. N. Drannik, V. F. Peterburgskiy, V. E. Driyanskaya, N. A. Kalinina, I. V. Bagdasarova, F. Z. Gayseniuk, O. V. Lavrenchuk, T. V. Poroshina, N. A. Sevastyanova The study of pro- and anti-inflammatory cytokines in children with uropathy of the upper urinary tracts	82
P. G. Bedin, S. A. Lyalikov, T. V. Nekrashevich, N. G. Soltan, L. V. Novomlinova, I. P. Kartashevich Antibiotic sensitivity to staphylococcus aureus in children of Grodno region suffering from chronic tonsillitis	87
A. M. Yurkovskiy, N. V. Bobovich, S. L. Achinovich, V. N. Beliakovskiy Topography of the long posterior sacroiliac ligaments: features of position relative to the lines of spinous process	92

M. L. Kaplan, D. N. Bontsevich

The course of cerebral vascular insufficiency in pathologic tortuosity of carotid arteries, its role in indications for surgical treatment95

M. Benhamed, A. M. Pristrom, P. F. Chernoglaz, V. V. Makeyev, D. A. Kabirov

The assessment of quality of life in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary surgery 100

A. V. Nalyotov

The effect of toxigenic strains of *Helicobacter pylori* on clinical and morphological manifestations of chronic gastroduodenal pathology in children 103

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

A. M. Yurkovskiy, O. I. Anikeyev, S. L. Achinovich

The comparison of histologic and sonographic data in dystrophic changes of the posterior long dorsal sacroiliac ligament 107

L. A. Chunikhin, D. N. Drozdov

Model for assessment and prediction of current and accumulated internal irradiation doses in the population of the Republic of Belarus since 1987 112

S.N. Melnik, E.S. Sukach, O.G. Savchenko

The parameters of central hemodynamics in young people depending on the type of blood circulation during physical exercise..... 116

E. V. Martsynkevich, T. M. Studenikina, I. A. Melnikov

The structural and functional status of heart in chronic heart failure in the preliminary use of probiotics..... 121

D. V. Ugolnik, T. V. Kozlovskaya

The dynamics of antioxidant activity of blood serum and intestinal content in experimental animals in simulated acute intestinal obstruction 125

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

E. I. Degtyareva, E. G. Saraseko

Doze-forming foodstuffs in the diet of the rural population of Gomel region 129

CLINICAL CASE

A. M. Karamyshev, S. N. Murashko

Our first application of recombinant tissue plasminogen activator in treatment for a newborn child with catheter-associated thrombosis of the right atrium 134

S. S. Ivkina, T. E. Bubnevich, N. L. Bilskaya

Sjögren's syndrome in children 139

NEW TECHNOLOGIES

V. V. Anichkin, V. V. Tatchikhin

The method of intraoral V-shaped glossectomy in cancer with single-stage glossoplasty 144

V. A. Shumilin, Y. M. Zhuchenko, V. A. Ignatenko

New caesium selective sorption materials in radioecology. Synthesis, structure and properties of matrix products on the basis of binary iron-copper hexacyanoferrates (II) 148

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**УДК 616.591-002.4-099 : 615.065]-053.2
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА КАК ИНДУКТОРЫ СИНДРОМА СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА —
ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА У ДЕТЕЙ****Т. П. Дюбкова, В. Ф. Жерносек****Белорусский государственный университет, г. Минск
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

В обзоре представлены причины и клинические проявления синдрома Стивенса-Джонсона — токсического эпидермального некролиза (ССД – ТЭН) у детей. Анализируется роль лекарственных средств как индукторов болезни. Высокий риск ССД – ТЭН у детей ассоциирован с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм), другими сульфаниламидами, применяемыми для лечения бактериальных инфекций, противосудорожными средствами (фенобарбитал, карбамазепин, ламотригин), нестероидными противовоспалительными средствами, прежде всего оксикамами. Наибольший риск развития ССД – ТЭН существует в течение первых 8 недель лечения с последующим резким снижением. К развитию ССД – ТЭН предрасполагают некоторые генетические факторы.

Ключевые слова: синдром Стивенса-Джонсона — токсический эпидермальный некролиз, ССД – ТЭН, лекарственные средства, дети.

**DRUGS AS INDUCERS OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME —
TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN CHILDREN****T. P. Dyubkova, V. F. Zhernosek****Belarusian State University, Minsk
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

The review presents causes and clinical features of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), in children and analyzes the role of drugs as inducers of the illness. The high risk of SJS/TEN in children is associated with co-trimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim), other anti-infective sulfonamides, anticonvulsants (phenobarbital, carbamazepin, lamotrigine), non-steroidal anti-inflammatory drugs of the oxicam-type. The highest risk of SJS/TEN development occurs during the first eight weeks of treatment with a subsequent sharp decrease in the incidence rate. Certain genetic factors contribute to SJS/TEN development.

Key words: toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome, SJS/TEN, drugs, children.

Синдром Стивенса-Джонсона — токсический эпидермальный некролиз — острое угрожающее жизни заболевание, характеризующееся более или менее распространенным отслоением эпидермиса и образованием обширных болезненных эрозий на коже и слизистых оболочках, сопровождающееся выраженными водно-электролитными нарушениями, массивной потерей белка и высоким риском развития сепсиса. В настоящее время синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) рассматриваются как разные по тяжести варианты течения единого патологического процесса, индуцированного у детей чаще всего инфекцией и лекарственными средствами. Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежит массивный сигналиндуцированный апоптоз кератиноцитов, следствием которого является отслоение эпидермиса от дермы [1]. Некоторые

авторы рассматривают заболевание как специфическую реакцию гиперчувствительности к лекарственным средствам, опосредованную цитотоксическими Т-лимфоцитами [2]. В зависимости от площади отслоения эпидермиса выделяют 3 формы (клинические варианты) ССД – ТЭН: 1) синдром Стивенса-Джонсона, или «малая форма ТЭН» — площадь эксфолиации менее 10 % поверхности тела; 2) промежуточная, или переходная форма — площадь отслоения эпидермиса 10–30 %; 3) токсический эпидермальный некролиз (ТЭН с пятнами и ТЭН без пятен). При ТЭН с пятнами площадь эксфолиации более 30 %, при ТЭН без пятен эпидермис отслаивается крупными пластами, площадь отслоения более 10 % поверхности тела.

Манифестация клинических проявлений ССД – ТЭН сопровождается, как правило, фебрильной лихорадкой. Повреждения кожи при ССД могут иметь любую локализацию. Сыпь

обычно распространенная. Вначале она располагается на лице, груди, в проксимальных отделах верхних конечностей, затем распространяется на живот, заднюю поверхность туловища, нижние конечности, половые органы, кисти, стопы. На коже появляются отечные, резко ограниченные крупные пятна или плоские папулы розово-красного цвета, возможна диффузная эритема. В течение нескольких часов на поверхности пятен или в центральной зоне плоских атипичных мишеневидных элементов возникают пузыри и пузырьки, заполненные серозным или геморрагическим содержимым. Крупные пузыри дряблые, тонкостенные, местами сливаются друг с другом. Буллезные и везикулезные элементы быстро вскрываются и на их месте образуются болезненные эрозии. Для ССД характерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек естественных выходных отверстий: полости рта, глаз, мочеполовой системы, ануса. Классическая триада включает поражение глаз (конъюнктивит), половых органов (баланит, вульвовагинит), полости рта (стоматит). По тяжести и обширности эрозивное поражение слизистых оболочек при ССД часто выступает на первый план.

Началом ТЭН примерно в 90 % случаев является поражение конъюнктивы, слизистых оболочек полости рта, носа, гениталий [3]. Манифестация кожного процесса проявляется болезненными, жгучими кореподобными или багрово-синюшными пятнами, располагающимися вначале изолированно. Они появляются симметрично на лице или груди, затем распространяются по всему телу в направлении сверху вниз, быстро сливаясь друг с другом и занимая большую площадь. В процесс вовлекается кожа туловища, подмышечных впадин, конечностей, ягодиц, половых органов. Преимущественная локализация высыпаний — туловище (в проекции рукоятки грудины) и лицо, хотя они имеют распространенный характер и могут наблюдаться даже на ладонях и подошвах, но никогда на волосистой части головы. Иногда заболевание начинается с диффузной кожной эритемы, быстро прогрессирующей в течение 1–2 суток до обширного эпидермального некролиза. В течение нескольких часов (иногда даже минут) после возникновения высыпаний начинается отслоение эпидермиса. При прикосновении он скользит и сморщивается под пальцами, легко оттягивается, а затем отслаивается, обнажая дерму. Симптом Никольского резко положительный. Скопление жидкости в зоне отслоившегося эпидермиса приводит к образованию плоских дряблых пузырей с фестончатыми очертаниями, наполненных серозной или серозно-геморрагической жидкостью. При надавливании на пузырь его размеры уве-

личиваются в связи с отслоением эпидермиса по периферии (симптом Асбо-Ханзена). После вскрытия пузырей образуются обширные мокнущие резко болезненные эрозии с обвисшими кусками эпидермиса по краям. По внешнему виду поражение кожи на спине, животе, ягодицах, бедрах напоминает термический ожог II степени. Эпидермис выглядит как гофрированная бумага. Он сначала держится в виде сморщенной пленки на больших участках кожного покрова, затем легко смещается, оставляя болезненные кровоточащие эрозии. В патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки многих органов и систем. Мукозиты сопровождаются резкой болезненностью, поэтому пациенты не в состоянии принимать пищу, пить воду, разговаривать. В тяжелых случаях развиваются некротические изменения слизистых оболочек вплоть до их тотального отслоения.

Летальность при ССД колеблется в пределах 1–3 %, по некоторым данным верхняя граница приближается к 5 %. Среди пациентов с ТЭН она возрастает до 30–35 %, в отдельных случаях может достигать 50 % [4–6]. Основная причина смерти — сепсис. При переходной форме между ССД и ТЭН (overlap SJS-TEN) летальность колеблется в пределах 10–15 %. Показатели летальности среди детей ниже, чем среди взрослых пациентов.

Факторами, играющими роль пускового механизма в развитии ССД – ТЭН, в 74–94 % случаев являются лекарственные средства и возбудители вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей [3, 6, 7]. В медицинской литературе имеются сообщения об ассоциации ССД – ТЭН с 220 лекарственными средствами. В большинстве случаев ССД – ТЭН развивается спустя несколько дней или даже недель после начала приема лекарственного средства. Результаты европейского многоцентрового контролируемого исследования, проведенного в период 1997–2001 гг., свидетельствуют о том, что наибольший риск развития ССД – ТЭН существует в течение нескольких первых недель от начала терапии [8]. Промежуток времени между началом приема лекарственного средства и первыми клиническими проявлениями ССД – ТЭН колеблется от 4 до 28 дней. В то же время V. Ngan et. al. (2003) отмечают, что продромальный период лекарственно-индуцированного ТЭН может варьировать от 4 нед. при приеме антибиотиков до 2 мес. при применении противосудорожных средств [9]. После 8 нед. терапии риск развития ССД – ТЭН значительно снижается и считается несущественным.

В развитии ССД – ТЭН, индуцированного лекарственными средствами, лидирующие позиции занимают антибактериальные средства,

прежде всего сульфаниламиды, применяемые для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, особенно ко-тримоксазол, а также противосудорожные препараты, за ними следуют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), аллопуринол, некоторые антибиотики (таблица 1). В аналитическом обзоре N. Levi et al. (2009) содержатся сведения об ассоциации ССД – ТЭН у детей с витаминами, H1-гистаминоблокаторами, муколитиками и даже с глюкокортикостероидами [10]. Научная информация о роли глюкокортикостероидных гормонов как индуктора ССД – ТЭН противоречивая. Согласно данным J. C. Roujeau et al. (1995), относительный риск ССД – ТЭН при применении глюкокортикостероидов достаточно высокий и уступает по величине лишь комбинации сульфаметоксазол + триметоприм и другим сульфаниламидам, а также карбамазепину, оксикамам и транквилизатору хлормезанону [11]. Безусловно, речь идет о глюкокортикостероидах, назначенных пациентам по поводу других заболеваний до манифестации ССД – ТЭН. Некоторую ясность в этот вопрос вносят результаты многоцентрового контролируемого исследования, представленные в работе M. Mockenhaupt et al.

(2008) [8]. Авторы обращают внимание на тот факт, что в 55 % случаев пациенты с ССД – ТЭН получали предшествующую терапию глюкокортикостероидами в сочетании с другими лекарственными средствами, относящимися к группе «высокого риска» по развитию данной патологии. Продолжительность продромального периода ССД – ТЭН, развившегося на фоне сочетанной терапии, была такой же, как при ассоциации ССД – ТЭН с лекарственными средствами из группы «высокого риска». Это позволяет опровергнуть точку зрения о глюкокортикостероидах как индукторах ССД – ТЭН в большинстве случаев. Следует добавить, что в процессе работы с зарубежными и отечественными литературными источниками, посвященными данной патологии, мы ни разу не встретили сообщений об индукции повторной атаки ССД – ТЭН глюкокортикостероидами, применявшимися для лечения этого угрожающего жизни заболевания. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования, что позволит сделать окончательный вывод об ассоциации ССД – ТЭН с глюкокортикостероидами (или отсутствии таковой) на основе принципов доказательной медицины.

Таблица 1 — Лекарственные средства, способные индуцировать ССД – ТЭН у детей [3, 6, 8, 10, 12, сводные данные]

Антибактериальные средства		Противосудорожные средства	НПВС
сульфаниламиды	антибиотики		
Ко-тримоксазол*	Аминопенициллины Фторхинолоны Гликопептиды Тетрациклины Цефалоспорины Макролиды	Фенобарбитал* Карбамазепин* Ламотригин* Вальпроевая кислота Фенитоин	Ацетаминофен Ибупрофен Кетопрофен Нимесулид Индометацин Пироксикам Теноксикам Мелоксикам Ацетилсалициловая кислота

* Лекарственные средства, с которыми ассоциирован высокий риск развития ССД – ТЭН.

Результаты двух многоцентровых исследований, проведенных в 6 странах мира, позволили выделить 4 наименования лекарственных средств как наиболее значимых в развитии ССД – ТЭН у детей и отнести их к группе «высокого риска»: сульфаниламиды для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего, ко-тримоксазол, и противосудорожные средства фенобарбитал, карбамазепин, ламотригин [10]. Между вышеназванными лекарственными средствами и ТЭН выявлена сильная ассоциация. Относительный риск развития ССД – ТЭН увеличивается также при применении вальпроевой кислоты, ацетаминофена, НПВС. В практических рекомендациях, сформулированных по результатам европейского много-

центрового исследования ассоциации ССД – ТЭН с лекарственными средствами у пациентов в возрасте от 1 года до 95 лет, в группу «высокого риска» включены, прежде всего, невирапин и ламотригин, за ними следуют карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ко-тримоксазол и другие сульфаниламиды для лечения бактериальных инфекций, сульфасалазины, аллопуринол и оксикамы [8]. Слабая ассоциация выявлена между ССД – ТЭН и сертралином, пантопразолом, трамадолом. По другим данным, к лекарственным средствам, ассоциированным с высоким риском развития ССД – ТЭН, относятся 5 наименований: аллопуринол, сульфаметоксазол, ламотригин, оксикамы, карбамазепин [13]. Большинство авторов считает, что

среди индукторов лекарственно-опосредованного ССД – ТЭН у детей лидирующие позиции занимают ко-тримоксазол и противосудорожные

средства, широко применяемые в педиатрической практике под различными торговыми названиями (таблица. 2).

Таблица 2 — Международные наименования и некоторые торговые названия лекарственных средств — индукторов ССД – ТЭН у детей

Международное непатентованное наименование	Торговые названия лекарственного средства
Ко-тримоксазол	Бактрим, Берлоцид, Бисептин, Бисептол, Гросептол, Котримоксазол, Ориприм, Сульфаметоксазол и триметоприм, Сульфатрим, ТМС 480, Трим, Циплин
Фенобарбитал	Барбифен, Дормирал, Лепинал, Люминал, Нирвонал, Седонал, Фенобарбитон
Карбамазепин	Загретол, Зептол, Карбапин, Карбатол, Карзепин, Мазепин, Стазепин, Тегретол, Тимонил, Финлепсин, Эпиал
Ламотригин	Ламиктал, Ламитор, Ламотриджин
Ацетаминофен	Аминадол, Ацетофен, Детский панадол, Доло, Калпол, Мексален, Ново-Джесик, Панадол, Парамол, Парацет, Парацетамол, Пасемол, Пиранол, Проходол, Тайленол, Цефекон Д, Эффералган

С. Н. Yang et al. (2000) сообщают, что более 60 % всех случаев ТЭН, ассоциированных с ко-тримоксазолом, зарегистрировано в педиатрической практике [14]. Ко-тримоксазол содержит два действующих вещества — сульфаниламидный препарат сульфаметоксазол и производное диаминопиримидина триметоприм (в соотношении 5:1). Ответственным за развитие ССД – ТЭН у детей признан сульфаметоксазол. Среди других химиотерапевтических средств, способных вызывать развитие ССД – ТЭН, следует указать на аминопенициллины, фторхинолоны, антиретровирусные и противогрибковые средства. В работе М. Mockenhaupt et al. (2008), отражающей результаты европейского многоцентрового контролируемого исследования, антибиотика и другие химиотерапевтические средства располагаются в порядке убывания величины относительного риска развития ССД – ТЭН следующим образом: цефалоспорины, хинолоны, макролиды, тетрациклины, аминопенициллины [8]. Несмотря на ассоциацию ССД – ТЭН с различными антибиотиками, следует признать, что относительный риск развития заболевания существенно ниже при применении любого антибиотика по сравнению с ко-тримоксазолом и другими сульфаниламидами для лечения бактериальных инфекций. Истинная величина относительного риска ССД – ТЭН, ассоциированного с противогрибковыми средствами тербинафином и флуконазолом, имеющими различную химическую структуру, до настоящего времени не установлена.

Токсический эпидермальный некролиз могут индуцировать противовирусные препараты, активные в отношении ВИЧ-инфекции. В контролируемых исследованиях выявлена сильная ассоциация ССД – ТЭН с невирапином [8]. По

истечении 8 нед. от начала приема антиретровирусного препарата риск развития ССД – ТЭН резко снижается.

В литературных источниках сообщается об ассоциации ССД – ТЭН с нестероидными противовоспалительными средствами, прежде всего, оксикамами (мелоксикам, пироксикам, теноксикам) [15, 16]. Так, J. C. Roujeau et al. (1995) в многоцентровом контролируемом исследовании приводят данные о высоком относительном риске развития ССД – ТЭН при применении оксикамов [11]. По величине риска они уступают лишь комбинации сульфаметоксазол + триметоприм и карбамазепину. Международные эксперты, анализирующие результаты более позднего (2008) многоцентрового контролируемого исследования, подчеркивают вариабельность уровней риска развития ССД – ТЭН на фоне НПВС [8]. Наибольший риск ССД – ТЭН по-прежнему связан с оксикамами, низкий риск ассоциируется с дериватами ацетилсалициловой кислоты. При применении производных пропионовой кислоты, включая ибупрофен, отсутствует существенный риск развития этой угрожающей жизни патологии. Вопрос об ассоциации ССД – ТЭН с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 пока остается открытым ввиду недостаточного количества наблюдений. Есть предположение о том, что рофекоксиб и целекоксиб, принадлежащие к этой группе НПВС, не ассоциированы с высоким риском ССД – ТЭН. Однако окончательные выводы на основе принципов доказательной медицины могут быть сделаны только после проведения дополнительных контролируемых исследований.

Противосудорожные средства занимают особое место как индукторы ССД – ТЭН ввиду

их сильной ассоциации, а также генетически детерминированной предрасположенности определенных этнических групп к развитию ТЭН. Причиной тяжелого поражения кожи с эксфолиацией эпидермиса может быть вальпроевая кислота [17]. В отечественных и зарубежных публикациях описаны случаи ТЭН, индуцированного карбамазепином [12, 18]. Имеются многочисленные подтверждения причинной связи ССД – ТЭН с ламотригином [19, 20]. По результатам последнего европейского многоцентрового контролируемого исследования получена доказательная база данных о сильной ассоциации ССД – ТЭН с ламотригином, а вальпроевая кислота исключена из группы «высокого риска» [8]. Представляют как научный, так и практический интерес результаты исследования, проведенного в Англии F. J. Maskau et al. [21]. Авторы изучали частоту развития ССД – ТЭН у пациентов, находившихся на длительной терапии ламотригином. Выборочная совокупность была сформирована в процессе мониторинга рецептурного отпуска ламотригина. Сообщалось о 12 случаях ССД среди 11316 пациентов, получавших с противосудорожной целью ламотригин и включенных в исследование. Диагноз ССД у всех пациентов был верифицирован в стационаре. В процессе наблюдения выявлены 2 характерные особенности ССД – ТЭН, ассоциированного с ламотригином. Во-первых, все случаи ССД были зарегистрированы в течение первых 8 нед. лечения, а во-вторых, 42,0 % пациентов с ССД, осложнившим лечение ламотригином, были в возрасте моложе 12 лет.

В настоящее время активно изучаются аллельные варианты различных генов, носительство которых предрасполагает к развитию нежелательных лекарственных реакций, в том числе угрожающих жизни, таких, как ССД – ТЭН. Частота встречаемости аллелей того или иного гена может значительно варьировать в различных этнических группах. Так, у представителей китайской этнической группы выявлены в двух генных локусах аллели, носительство которых ассоциировано с неблагоприятным фармакологическим ответом на определенные лекарственные средства: HLA-B* 5801 и HLA-B* 1502 [22, 23]. Аллель HLA-B* 5801 обнаружена в 100 % случаев у пациентов, у которых применение аллопуринола сопровождалось тяжелыми кожными повреждениями, и только в 15 % случаев при наличии толерантности к данному лекарственному средству [24]. В связи с этим аллель HLA-B* 5801 признана генетическим маркером тяжелых кожных повреждений, индуцированных аллопуринолом, и носителям данной аллели китайской этнической группы препарат противопоказан. Генотипирование пациентов с ССД, индуцированным

приемом карбамазепина, позволило выявить аллель HLA-B* 1502 у всех представителей китайской этнической группы, в то время как частота обнаружения данной аллели у китайцев, толерантных к карбамазепину, составила только 3 % [25]. Следовательно, между носительством аллели HLA-B* 1502 и карбамазепининдуцированным ССД – ТЭН в китайской этнической группе существует выраженная ассоциация. Риск ССД – ТЭН, индуцированного карбамазепином, существенно выше также у представителей тайской, индийской и японской этнических групп, являющихся носителями аллели HLA-B* 1502 [26]. С позиций современной фармакогенетики, носительство аллели HLA-B* 1502 служит противопоказанием для применения карбамазепина у лиц азиатского происхождения. Вышеназванная аллель является предиктором ССД – ТЭН в азиатских этнических группах, поэтому перед назначением карбамазепина обязательно фармакогенетическое тестирование пациентов.

Имеются сообщения об ацетаминофене как индукторе ССД – ТЭН у детей [27]. По данным многоцентрового контролируемого исследования, проведенного за рубежом в 1995 г., относительный риск развития ТЭН при применении ацетаминофена составляет во Франции 0,6 (95 % доверительный интервал 0,2–1,3), в других странах — 9,3 (95 % ДИ 3,9–22,0) [11]. Результаты последнего (2008) европейского многоцентрового контролируемого исследования свидетельствуют о слабой ассоциации ССД – ТЭН с парацетамолом [8]. Величина относительного риска ССД – ТЭН при применении парацетамола существенно не различается во Франции, Германии и других странах Западной Европы. Актуальность проблемы обусловлена тем, что ацетаминофен позиционируется в настоящее время как наиболее безопасное жаропонижающее средство для детей и является в последние годы наиболее часто употребляемым антипиретиком. Имеются также сообщения об ибупрофениндуцированном синдроме Стивенса-Джонсона [28]. Наряду с ацетаминофеном ибупрофен относится к препаратам выбора для снижения лихорадки у детей.

Между определенным лекарственным средством и ТЭН существует ассоциация различной силы, которая характеризует величину относительного риска развития заболевания при приеме препарата. За рубежом проведено несколько многоцентровых контролируемых исследований для выявления лекарственных средств, применение которых сопряжено с высоким риском развития ТЭН. Результаты некоторых исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Относительный риск развития ССД – ТЭН при применении определенных лекарственных средств (по результатам международных многоцентровых контролируемых исследований)

Лекарственное средство	Относительный риск развития ТЭН (взрослые и дети)			
	<i>J. C. Roujeau et al., 1995</i>		<i>M. Mockenhaupt et al., 2008</i>	
	ОР	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ
Сульфаметоксазол + триметоприм	172	75–396	102	14–754
Другие сульфаниламиды (антибактериальные)	Как сульфаметоксазол + триметоприм		53	7,0–410
Карбамазепин	90	19–∞	72	23–225
НПВС (оксикамы)	72	25–209	16	4,9–52
Хлормезанон	62	21–188	Не представлен на фармацевтическом рынке	
Глюкокортикостероиды	54	23–124	4,5	2,4–8,7
Фенитоин	53	11–∞	17	4,1–68
Аллопуринол	52	16–167	18	11,0–32
Фенобарбитал	45	19–108	16	5,0–50
Вальпроевая кислота	25	4,3–∞	2,0	0,6–7,4
Цефалоспорины	14	3,2–59	7,3	2,4–22
Хинолоны	10	2,6–38	6,9	1,8–27
Аминопенициллины	6,7	2,5–18	2,4	1,0–5,9
Макролиды			6,8	2,6–18
Ацетаминофен			1,9	1,2–2,8
Ацетаминофен (Франция)	0,6	0,2–1,3	2,4	1,4–4,1
Ацетаминофен (др. страны)	9,3	3,9–22	1,1	0,4 – 3,0
Невирапин			> 22	
Трамадол			20	4,4 – 93
Пантопразол			18	3,9 – 85
Ламотригин			> 14	
Сертралин			11	2,7 – 46

Примечание. ОР — относительный риск; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

Несмотря на различную величину относительного риска ССД – ТЭН, ассоциированного с одними и теми же лекарственными средствами, наглядно видно, что лидирующие позиции в качестве индукторов патологии по результатам обоих исследований занимают сульфаниламиды для лечения бактериальных инфекций, прежде всего, комбинация сульфаметоксазол + триметоприм (ко-тримоксазол), и противосудорожные средства. Но не все ассоциации между лекарственными средствами и ТЭН проверены в многоцентровых контролируемых исследованиях и подтверждены с позиций доказательной медицины. Практически это вряд ли осуществимо вообще и поэтому потенциальный риск ССД – ТЭН существует при применении любого лекарственного средства. Правда, M. Mockenhaupt et al. (2008) указывают на отсутствие ассоциации ССД – ТЭН с некоторыми фармакологическими группами и лекарственными средствами у взрослых и (или) детей [8]. К ним относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, фуросемид, пероральные противодиабетические средства — производные сульфонилмочевины, инсулин и др.

В течение последних 10 лет мы наблюдали 7 детей с ССД – ТЭН в возрасте от 10 мес. до 15 лет. ССД диагностирован у 5 пациентов, клинические проявления ТЭН имели место у 2 больных (рисунки 1 и 2). Наиболее частыми причинами ССД – ТЭН были патогенные микроорганизмы и (или) лекарственные средства. Так, симптомы острой респираторной инфекции предшествовали буллезному поражению кожи и слизистых оболочек у 4 детей. Но эти пациенты получали также лекарственные средства (2 — ко-тримоксазол, 1 — амоксициллин и компрессы с димексидом на подчелюстную область, 1 — парацетамол). У 2 детей ССД – ТЭН был ассоциирован с цитостатиками для лечения злокачественных новообразований, у 1 пациента — с вальпроатом натрия (депакин) для купирования судорожного синдрома.

Профилактика лекарственно-индуцированного ССД – ТЭН у детей является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии. Это обусловлено, с одной стороны, высоким риском летального исхода, тяжестью ранних и отдаленных осложнений ССД – ТЭН, а с другой — неуклонно возрастающей ролью лекарственных средств как индукторов этой тяжелой, угрожаю-

шей жизни патологии. Любое лекарственное средство может быть потенциальной причиной ССД – ТЭН. Предрасполагающим фактором являются индивидуальные генетические особенности пациента, проявляющиеся полиморфизмом генов, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике определенных лекарственных средств. В связи с этим фармакогенетическое тестирование (генотипирование) является важнейшим направлением профилактики ССД – ТЭН,

индуцированного лекарственными средствами. Оно необходимо при отягощенном личном анамнезе или указаниях на семейные случаи ССД – ТЭН после приема лекарственного средства. Учитывая сильную ассоциацию ССД – ТЭН у детей с ко-тримоксазолом, противосудорожными средствами, НПВС, генотипирование должно стать обязательным компонентом обследования пациентов перед назначением вышеназванных лекарственных средств.



а)



б)

Рисунок 1 — Синдром Стивенса-Джонсона у пациента С., 6 лет 7 мес. (предшествовал прием амоксициллина, местно на подчелюстную область применялись компрессы с димексидом):
а) множественные эрозии, покрытые корками, в области лба, спинки и крыльев носа, обеих щек, на ушной раковине справа, на шее. Множественные элементы сыпи на груди, животе, эрозии на месте вскрывшихся везикулезных и мелких буллезных элементов. Губы отечные, с трещинами, обильно покрыты геморрагическими корками. Кайма губ ярко-красная. Веки отечные, кожа их гиперемирована, с цианотичным оттенком. Выраженная инъекция сосудов склер;
б) обширная эрозия на месте лопнувшего пузыря на подошвенной поверхности правой стопы с обрывками эпидермиса по краям. Пузырь, заполненный серозным содержимым, на верхушке фаланги второго пальца стопы. Множественные элементы сыпи по задней поверхности правой голени.



а)



б)



в)

Рисунок 2 — Токсический эпидермальный некролиз у пациента К., 2 года 6 мес. (предшествовал прием ко-тримоксазола):
а) отслоение эпидермиса пластами на лице, груди, шее;
б) отслоение эпидермиса пластами в области локтевого сгиба и на внутренней поверхности левого предплечья;
в) обширные эрозии на тыле стопы и в области обоих голеностопных суставов.

Несмотря на большое количество методов диагностики лекарственной аллергии *in vivo* и

ex vivo/in vitro, в настоящее время отсутствует «золотой стандарт», позволяющий выявить со

100 % надежностью «виновное» лекарственное средство и полностью исключить риск развития тяжелых реакций при поступлении его в организм. Положительный результат аллергологического тестирования подтверждает, что пациент относится к группе риска по развитию ССД – ТЭН, но отрицательный результат этот риск не исключает. Существенным недостатком патч-тестов, или аппликационных накожных тестов, выполнение которых не ассоциировано с риском развития угрожающих жизни реакций, является их относительно низкая чувствительность.

В настоящее время отдается предпочтение лабораторной диагностике лекарственной аллергии, то есть тестам, выполняемым *ex vivo/in vitro* [6]. Однако их чувствительность (вероятность получения истинного положительного результата) и специфичность (вероятность получения истинного отрицательного результата) значительно варьируют в зависимости от ряда факторов. Так, чувствительность реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) у пациентов с аллергией к бета-лактамам антибиотикам составляет 60–70 % [29]. Но при постановке РБТЛ через неделю после манифестации ССД – ТЭН чувствительность метода крайне низка, что значительно снижает его диагностическую ценность [30]. Следует всегда помнить о возможности как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов лабораторных методов диагностики лекарственной аллергии. Это основная причина критического отношения специалистов к реакции агломерации лейкоцитов (РАЛ), получившей в последние годы широкое распространение в клинической лабораторной практике для обоснования назначения или отказа от применения определенного лекарственного средства. Необходимы новые информативные *in vitro* методы распознавания лекарственных средств — индукторов ССД – ТЭН у детей. Для установления причины развития ССД – ТЭН категорически запрещается назначать повторно лекарственное средство, подозреваемое в качестве «виновного» в развитии этой тяжелой патологии, из-за опасности летального исхода. Лекарственное средство — индуктор ССД – ТЭН не рекомендуется к применению в течение всей последующей жизни пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Khalili, B. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / B. Khalili, S. L. Bahna // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 97, № 3. — P. 272–280.
2. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells / A. Nassif [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114, № 5. — P. 1209–1215.
3. Gerull, R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review / R. Gerull, M. NELLE, T. Schaible // *Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 39, № 6. — P. 1521–1532.
4. Ghislain, P. D. Treatment of severe drug reaction: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome / P. D. Ghislain, J. C. Roujeau // *Dermatol. Online J.*

[Электронный ресурс]. — 2002. — Vol. 8, № 1. — Режим доступа: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugrxn/ghislain.html>. — Дата доступа: 05.02.2010.

5. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in Germany (1990–1992). Structure and results of a population based registry / B. Rzany [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* — 1996. — Vol. 49. — P. 769–773.
6. Harr, T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome / T. Harr, L. E. French // *Orph. J. Rare Dis.* [Электронный ресурс]. — 2010. — Vol. 5. — Режим доступа: <http://www.ojrd.com/content/5/1/39>. — Дата доступа: 05.02.2013.
7. Fritsch, P. O. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / P. O. Fritsch, A. Sidoroff // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 349–360.
8. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medications risk with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study / M. Mockenhaupt [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — Vol. 128. — P. 35–44.
9. Ngan, V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / V. Ngan, A. Oakley // *DermNet NZ* [Электронный ресурс]. — 2003, updated by D. Dyall-Smith in 2009. — Режим доступа: <http://www.dermnetnz.org/reactions/sjs-ten.html>. — Дата доступа: 06.02.2011.
10. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis / N. Levi [et al.] // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 123, № 2. — P. 297–304.
11. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis / J. C. Roujeau [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1600–1607.
12. Carbamazepine — the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a study of 7 years / K. Devi [et al.] // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* — 2005. — Vol. 71. — P. 325–328.
13. Lonjou, C. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs / C. Lonjou // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2008. — Vol. 18. — P. 99–107.
14. Toxic epidermal necrolysis following combination of methotrexate and trimetoprim-sulfamethoxazole / C. H. Yang [et al.] // *Int. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 39. — P. 621–623.
15. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective / M. Mockenhaupt [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30, № 10. — P. 2234–2240.
16. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors / L. La Grenade [et al.] // *Drug. Saf.* — 2005. — Vol. 28. — P. 917–924.
17. Mockenhaupt, M. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics / M. Mockenhaupt // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64. — P. 1134–1138.
18. Синдром Лайелла, индуцированный карбамазепином, осложненный сепсисом и артритом / Т. М. Соболенко [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* — 2011. — № 4. — С. 33–38.
19. Toxic epidermal necrolysis due to lamotrigine in a pediatric patient / M. J. Barvaliya [et al.] // *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics.* — 2012. — Vol. 3, № 4. — P. 336–338.
20. Sullivan, J. R. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: A discussion of pathogenesis and immunosuppressive management / J. R. Sullivan, A. Watson // *Australas J. Dermatol.* — 1996. — Vol. 37. — P. 208–212.
21. Safety of long term lamotrigine in epilepsy / F. J. Mackay [et al.] // *Epilepsia.* — 1997. — Vol. 38. — P. 881–886.
22. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese / C. B. Man [et al.] // *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48, № 5. — P. 1015–1018.
23. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population / C. Lochareonkul [et al.] // *Epilepsia.* — 2008. — Vol. 49, № 12. — P. 2087–2091.
24. HLAB* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol / S. I. Hung [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 4134–4139.
25. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome / W. H. Chung [et al.] // *Nature.* — 2004. — Vol. 428, № 6982. — P. 486.
26. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population / W. Tassaneeyakul [et al.] // *Epilepsia.* — 2010. — Vol. 51. — P. 926–930.

27. Halevi, A. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion / A. Halevi, D. Ben-Amitai, B. Z. Garty // *Ann. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 34, № 1. — P. 32–34.

28. Neuman, M. Apoptosis in ibuprofen-induced Stevens-Johnson syndrome / M. Neuman, M. Nicer // *Transl. Res.* — 2007. — Vol. 149, № 5. — P. 254–259.

29. Pichler, W. J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity / W. J. Pichler, J. Tilch // *Allergy.* — 2004. — Vol. 59. — P. 809–820.

30. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption / Y. Kano [et al.] // *Allergy.* — 2007. — Vol. 62. — P. 1439–1444.

Поступила 10.01.2014

УДК 616.61:[616.98:578.828НIV]:577.1

**ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ:
КРЕАТИНИН ИЛИ ЦИСТАТИН С?
(обзор литературы)**

**В. Н. Бондаренко, И. В. Буйневич, Ю. А. Морозов,
Т. В. Марченко, Р. В. Медников, С. Н. Кижло**

**Гомельский государственный медицинский университет
Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского,
РАМН, Москва, Россия
Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями,
Санкт-Петербург, Россия**

Приведены данные из литературных источников о поражении почек при ВИЧ-инфекции. Обсуждаются вопросы оценки скорости клубочковой фильтрации по уровням эндогенных креатинина и цистатина С. Рассмотрены преимущества и недостатки методов расчета скорости клубочковой фильтрации по данным биомаркерам.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ВИЧ-инфекция, клубочковая фильтрация, креатинин, цистатин С.

**EVALUATION OF RENAL FUNCTION IN HIV-INFECTED PATIENTS:
CREATININE OR CYSTATIN C?
(literature review)**

**V. N. Bondarenko, I. W. Buynovich, Yu. A. Morozov,
T. V. Marchenko, R. V. Mednikov, S. N. Kizhlo**

**Gomel State Medical University
Russian Scientific Center of Surgery named after academician B. V. Petrovsky,
RAMS, Moscow, Russia
Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases,
St. Petersburg, Russia**

The article presents literary data on kidney disease in HIV patients. It discusses questions of assessment of glomerular filtration by the levels of endogenous creatinine and cystatin C and considers advantages and disadvantages of the methods of calculation of glomerular filtration rate by the biomarkers data.

Key words: chronic kidney disease, HIV-infection, glomerular filtration, creatinine, cystatin C.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является наиболее частой причиной утяжеления состояния и летальности у пациентов с ВИЧ-инфекцией. По данным зарубежных авторов, патология почек при ВИЧ-инфекции выявляется в 20–30 % случаев [1]. Патологический процесс в почках развивается за счет разных механизмов и приводит к разнообразным клиническим проявлениям. Непосредственное воздействие ВИЧ вызывает ВИЧ-ассоциированную нефропатию и тромботическую микроангиопатию. Другим механизмом представляется не прямое воздействие вируса, например, фиксация иммунокомплексных депозитов в почках. Также у данной категории больных могут развиваться

вторичные поражения почек, обусловленные водно-электролитными, гемодинамическими нарушениями, нефротоксическим влиянием лекарственных препаратов, сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также инфекционными и онкологическими заболеваниями в стадии СПИДа [2].

С морфологической точки зрения ВИЧ-ассоциированная нефропатия представляет собой «коллабирующий» вариант фокального сегментарного гломерулярного гиалиноза/склероза с микрокистозным расширением канальцев и увеличением размеров почек. В США она встречается почти исключительно у афроамериканцев и стоит на 3 месте в структуре причин терминальной почечной недостаточности в этой по-

пуляции. Другие виды гломерулярных поражений при ВИЧ-инфекции включают:

- мембранопролиферативный гломеруло-нефрит;
- болезнь минимальных изменений;
- мембранозную гломерулопатию;
- IgA-нефропатию;
- гемолитико-уремический синдром;
- тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Факторами риска развития ХБП при ВИЧ-инфекции являются женский пол, принадлежность к африканской расе, стадия СПИДа, внутривенная наркомания, низкий уровень CD4+-клеток, пожилой возраст, коинфекция ВИЧ и вируса гепатита С, наличие у пациента гипертензии, сахарного диабета [3, 4].

Традиционно для оценки функции почек используют скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин), которую рассчитывают на основе эндогенного креатинина по формулам Cockcroft-Gault или Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). В 2005 г. были изданы рекомендации Infectious Disease Society of America по скринингу функции почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией, согласно которым каждые 6 месяцев необходимо оценивать степень протеинурии и СКФ по формулу MDRD-4 [5]. Однако в дальнейшем эти рекомендации были пересмотрены из-за наличия у данной категории больных ряда факторов, ограничивающих применение креатинина как маркера почечной функции (таблица 1).

Таблица 1 — Основные факторы, влияющие на уровень эндогенного креатинина у ВИЧ-инфицированных больных

Фактор	Влияние на эндогенный креатинин	Особенности у ВИЧ-пациентов
Изменение массы тела	Увеличение продукции креатинина (при быстром похудании) Уменьшение продукции креатинина (на стадии кахексии)	Частое развитие кахексии на стадии СПИДа Токсичность антиретровирусных препаратов
Особенности диеты	Повышение продукции креатинина	Широкое распространение нарушения питания у ВИЧ-больных
Патология печени	Снижение продукции креатинина из-за сопутствующей патологии печени	Частая ко-инфекция (до 30 %) гепатита С и ВИЧ-инфекции
Использование триметоприма	Уменьшение тубулярной экскреции креатинина	Использование в высоких дозах, длительно для профилактики и лечения <i>Pneumocystis jiroveci</i> и <i>Toxoplasma gondii</i>

Сывороточный креатинин в оценке функции почек при ВИЧ-инфекции

Креатинин свободно фильтруется через почечный клубочек и секретируется клетками проксимальных канальцев. Уровень креатинина в крови определяется его генерацией, тубулярной секрецией и внепочечной элиминацией. Однако наличие у ВИЧ-позитивных пациентов ряда факторов, влияющих на концентрацию креатинина в крови, ставит вопрос о правомочности использования этого биомаркера как показателя функции почек при ВИЧ-инфекции.

В исследовании С. У. Jones и др. (2008) было установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных уровень сывороточного креатинина был значительно ниже, чем у больных без ВИЧ-инфекции [6]. В то же время S. Mauss и др. (2008) не обнаружили различий в величине креатинина крови у ВИЧ-серопозитивных и ВИЧ-серонегативных больных, однако после поправки на возраст, пол и индекс массы тела выявлялся тренд к более низким значениям креатинина в сыворотке при ВИЧ-инфекции [7]. Более высокую распространенность снижения СКФ менее 60 мл/мин (7,4 против 2,1 %) и, со-

ответственно, повышенные значения креатинина крови (1,13 против 0,95 мг/дл) при ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-негативными лицами выявили E. T. Overton и др. (2009) [3].

Формула MDRD была разработана для оценки функции почек у американцев, поэтому она не валидирована для других популяций и дает неточные значения СКФ при его уровне выше 60 мл/мин [8]. Однако она широко применяется в эпидемиологических исследованиях для изучения взаимосвязи СКФ и выживаемости пациентов с ХБП. У лиц с сохраненной функцией почек рекомендовано использование формулы СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiological Collaboration) [9]. Хотя обе эти формулы не валидированы для пациентов с ВИЧ-инфекцией, они могут быть использованы при легком и умеренном снижении СКФ. В исследовании F. Ibrahim и др. (2012) установлена высокая корреляционная связь при оценке функции почек у ВИЧ-позитивных пациентов с помощью формул СКD-EPI и MDRD [10]. При этом формула СКD-EPI в большей степени ассоциировалась с летальностью при снижении СКФ ниже 60 мл/мин, чем формула

MDRD. Однако авторы осторожно замечают, что использование расчетных формул по креатинину при ВИЧ-инфекции должно быть очень индивидуально для каждого пациента.

Цистатин С крови в оценке функции почек при ВИЧ-инфекции

Цистатин С — негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, который относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Этот белок с постоянной скоростью синтезируется всеми ядерными клетками организма, свободно фильтруется через клубочковую мембрану и полностью метаболизируется в почках. В норме цистатин С не секретируется проксимальными почечными канальцами [11].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией репликация вируса иммунодефицита может явиться одним из факторов, который влияет на концентрацию цистатина С в крови. Так, А. Choi и др. (2010) установили, что степень виремии при СКФ по цистатину ниже 60 мл/мин была значимо выше, чем при нормальных ее значениях [12]. В другом небольшом (на 15 больных ВИЧ-инфекцией) исследовании также было показано, что высокая виремия HIV-1 ассоциировалась с повышенными концентрациями циста-

тина С в крови, независимо от метода расчета СКФ [13]. Однако в последующих исследованиях это положение не подтвердилось.

Другими потенциальными факторами, влияющими на уровень цистатина С при ВИЧ-инфекции, могут служить количество CD4+-клеток и уменьшение синтеза цистатина С макрофагами. В ряде исследований было показано, что низкий уровень CD4+-лимфоцитов ассоциируется с повышенной концентрацией сывороточного цистатина С [9, 14]. При этом также факторами риска более высоких значений цистатина С явились повышенная концентрация мочевой кислоты в крови, протеинурия, наличие гипертензии, ко-инфекции с гепатитом С, внутривенная наркомания, длительное лечение антиретровирусными препаратами. В противовес этому, в работах J. Jaroszewicz и др. (2006) и С. I. Esezobor и др. (2010) не выявлено значимой корреляции между количеством CD4+-лимфоцитов и уровнем сывороточного цистатина С [15, 16].

В настоящее время предложены специфические формулы для оценки СКФ при ВИЧ-инфекции, основанные на измерении сывороточного цистатина С (таблица 2).

Таблица 2 — Формулы для оценки СКФ при ВИЧ-инфекции по цистатину С крови

Автор, год	Формула
Beringer P. M. et al., 2010 [3]	$СКФ = 127,7 \times \text{цистатин}^{-1,17} \times \text{возраст}^{-0,13} \times (0,91 \text{ для женщин}) \times (1,06 \text{ для афроамериканцев})$
Van Deventer H. E. et al., 2011 [23]	$СКФ = 10^{2,25} \times 10^{(-0,33 \times \text{цистатин})} \times 10^{(-0,003 \times \text{возраст})}$

Сывороточные креатинин и цистатин С: что лучше в оценке почек при ВИЧ-инфекции?

Исследование СКФ при ВИЧ-инфекции (впрочем, и при других патологиях и состояниях) должно отвечать на два вопроса. Первый — ранняя диагностика ХБП, второй — возможность динамической оценки функции почек во времени. Так, в большинстве исследований использование расчета СКФ по цистатину давало значительный разброс частоты встречаемости сниженной СКФ по сравнению с уравнением MDRD — 5–15,2 и 1–2,4 % соответственно [17, 6]. Такие результаты обусловлены тем, что в настоящее время отсутствует «золотой стандарт» оценки функции почек по сывороточному цистатину С.

Еще одной проблемой у ВИЧ-инфицированных лиц является диагностика субклинического повреждения почек, связанного с проведением антиретровирусной терапии. Так, например, использование тенофовира может индуцировать развитие синдрома Фанкони. При этой ситуации фильтрация цистатина С с полным отсутствием его реабсорбции в проксимальных канальцах ведет к повышению концентрации последнего в моче. Таким образом,

определение уровня мочевого цистатина С может служить точным детектором токсического влияния антиретровирусных препаратов на канальцевый аппарат почек [18].

При сравнении функции почек с использованием формул, основанных на сывороточных цистатине С и креатинине, К. Bagraclough и др. (2009) установили, что у ВИЧ-инфицированных данные, полученные с помощью цистатина С, значительно уступали в точности формулам MDRD и Cockcroft-Gault [19]. Такое противоречие было обусловлено тем, что в этом исследовании измерение концентрации цистатина С проводилось количественным иммуноферментным сэндвичевым методом, который не рекомендован для клинического применения.

Отсутствие различий в оценке почечной функции по формулам Cockcroft-Gault, MDRD и на основе цистатина С в сравнении с клиренсом иоталамата было показано Р. М. Beringer и др. (2010) [20]. При этом снижение СКФ по цистатину было более выраженным у лиц с высокой (выше 400 копий/мл) по сравнению с низкой вирусной нагрузкой — на 28,8 и 14,3 % соответственно.

Преимущества цистатина С перед креатинином в оценке функции почек при ВИЧ-инфекции было показано А. Вонжох и др. (2010) [13]. По их данным, уровень сывороточного цистатина С в большей степени коррелировал с СКФ, измеренной с помощью радиоизотопных методов, чем с СКФ, рассчитанной по формулам Cockcroft-Gault, MDRD и СКД-ЕРІ. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Н. Е. ван Девертер и др. (2011) [21].

Для разрешения этих противоречий некоторые авторы предлагают использовать совместное измерение цистатина С и креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек при ВИЧ-инфекции [22].

Заключение

В общей популяции уровень сывороточного цистатина С является предиктором сердечно-сосудистых осложнений и летальности. В целом считается, что цистатин С более точно отражает функцию почек, особенно на начальных стадиях снижения СКФ. Также установлено, что при ВИЧ-инфекции СКФ связана с общей летальностью только при ее расчете по цистатину, но не креатинину [12]. Отсутствие стандарта для метода определения концентрации цистатина С в крови и формулы для расчета СКФ по цистатину оставляет вопросы для дальнейших исследований. В целом, для оценки функции почек у ВИЧ-инфицированных лиц в настоящее время наиболее подходит формула СКД-ЕРІ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons / A. I. Choi [at al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 651–658.
2. Варианты поражения почек при ВИЧ-инфекции / Н. Д. Юшук [и др.] // *Тер. архив*. — 2008. — № 12. — С. 78–81.
3. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy / E. T. Overton [at al.] // *HIV Med.* — 2009. — Vol. 10. — P. 343–350.
4. Tordato, F. Evaluation of glomerular filtration rate in HIV-infected patients before and after combined antiretroviral therapy exposure / F. Tordato, A. Cozzi-Lepri, P. Cicconi // *HIV Med.* — 2011. — Vol. 12. — P. 4–13.
5. Guideline for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America / S. K. Gupta [at al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 40. — P. 1559–1585.
6. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study / C. Y. Jones [at al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 51. — P. 914–924.
7. Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients / S. Mauss [at al.] // *Antivir. Ther.* — 2008. — Vol. 13. — P. 1091–1095.
8. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in renal Disease Study Group / A. S. Levey [at al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 461–470.
9. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study / M. C. Odden [at al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167. — P. 2213–2219.
10. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients / F. Ibrahim [at al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — Vol. 27. — P. 2291–2297.
11. Brown, W. M. Friends and relations of the cystatin superfamily — new members and their evolution / W. M. Brown, K. M. Dziegielewska // *Protein Sci.* — 1997. — Vol. 6. — P. 5–12.
12. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons / A. Choi [at al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2010. — Vol. 56. — P. 872–882.
13. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in HIV-infected cohort / A. Bonjoch [at al.] // *Antiviral. Res.* — 2010. — Vol. 88. — P. 347–354.
14. Cystatin C and baseline renal function among HIV-infected persons in the SUN study / E. T. Overton [at al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2012. — Vol. 28. — P. 148–155.
15. Kidney function of HIV-infected children in Lagos, Nigeria: using Filler's serum cystatin C-based formula / C. I. Esezobor [at al.] // *J. Int. AIDS Soc.* — 2010. — Vol. 13. — P. 17.
16. Does HAART improve renal function? An association between serum cystatin C concentration, HIV viral load and HAART duration / J. Jaroszewicz [at al.] // *Antivir. Ther.* — 2006. — Vol. 11. — P. 641–645.
17. Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection: a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study / M. M. Estrella [at al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2011. — Vol. 57. — P. 380–386.
18. Urinary cystatin C can improve the renal safety follow-up of tenofovir-treated patients / A. Jaafar [at al.] // *AIDS.* — 2009. — Vol. 23. — P. 257–259.
19. A comparison of the predictive performance of different methods of kidney function estimation in a well-characterized HIV-infected population / K. Barraclough [at al.] // *Nephron Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 111. — P. 39–48.
20. A comparison of cystatin C- and creatinine-based prediction equations for the estimation of glomerular filtration rate in black South Africans / H. E. Van Deventer [at al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — Vol. 26. — P. 1553–1558.
21. Estimation of glomerular filtration rate by using serum cystatin C and serum creatinine concentration in patients with human immunodeficiency virus / P. M. Beringer [at al.] // *Pharmacotherapy.* — 2010. — Vol. 30. — P. 1004–1010.
22. Stevens, L. A. Estimating GRF using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD / L. A. Stevens, J. Coresh, C. H. Schmid // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 51. — P. 395–406.
23. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey [at al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150. — P. 604–612.

Поступила 14.02.2014

УДК: 616-073.76:[616-005.4+616.379-008.64]
**СОВРЕМЕННОЕ И ПЕРСПЕКТИВНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТКАНЕВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ: ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
(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

В обзоре представлена информация о применении эхокардиографии с использованием тканевой доплерографии в оценке структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с сочетанной патоло-

гий: ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Проанализированы последние достижения метода в неинвазивной диагностике атеросклеротического процесса коронарных артерий, позволяющие диагностировать заболевание на субклиническом уровне. Продемонстрированы современные и перспективные возможности использования метода тканевой доплерографии в ранней диагностике коронарного атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: эхокардиография, тканевая миокардиальная доплерография, деформация, скорость деформации, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 тип.

MODERN AND ADVANCED APPLICATION OF ECHOCARDIOGRAPHY TOGETHER WITH TISSUE DOPPLER SONOGRAPHY IN ASSESSMENT OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH COMBINED PATHOLOGY OF CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS
(literature review)

E. P. Naumenko, I. E. Adzerikho

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

The review contains information about the application of echocardiography together with tissue Doppler sonography in the assessment of structural and functional state of the myocardium in patients with combined pathology of coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. We have analyzed the latest achievements in noninvasive diagnostics of atherosclerotic process of coronary arteries, which makes it possible to diagnose the disease at a sub-clinical level. The article presents up-to-date possibilities and prospects of the application of tissue Doppler method in early diagnosis of coronary atherosclerosis in patients with diabetes.

Key words: echocardiography, tissue myocardial Doppler sonography, deformation, deformation rate, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и заболеваемости населения всего мира. Среди основных факторов риска развития ССЗ как у мужчин, так и у женщин ведущую роль занимает сахарный диабет (СД) [1, 2]. В этой связи, своевременная диагностика и лечение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с СД является чрезвычайно важным социально-ориентированным направлением медицины.

Следует заметить, что у пациентов с ИБС в сочетании с СД существуют объективные трудности диагностики поражения коронарных сосудов. Это связано с маловыраженностью клинической симптоматики стенокардии, которая проявляется безболевым ишемией миокарда или неспецифическими симптомами, такими, как слабость, приступы удушья, аритмией [3, 4, 5]. В результате классические признаки стенокардии у пациентов с СД наблюдаются уже при наличии выраженного поражения коронарной системы.

Кроме того, у пациентов с СД существуют специфические особенности поражения коронарного русла. Среди них: вовлечение в патологический процесс сосудов малого диаметра, многососудистое поражение коронарных артерий, преобладание субкритических и критических стенозов, стенозов ствола левой коронарной артерии [6, 7, 8].

Известно, что диагностика коронарного атеросклероза и исследование коронарной ге-

модинамики является прерогативой инвазивных методов исследования, в частности, коронарной ангиографии, которая по-прежнему прочно удерживает роль «золотого стандарта». Однако в последнее время бурный рост новых ультразвуковых технологий существенно потеснил диагностические приоритеты ангиографических методов исследования. Особую значимость для неинвазивной диагностики имеют эхокардиографические (ЭХОКГ) и скинтиграфические методы выявления коронарной недостаточности [5, 10, 11].

При ЭХОКГ-исследовании общепринятым методом изучения региональной сократимости является балльная оценка с расчетом индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) левого желудочка (ЛЖ). В то же время практически все руководства отмечают его главный недостаток — субъективный характер и большую вариабельность результатов [10,11]. В этой связи немалый интерес представляют количественные методы изучения сократимости миокарда на основе тканевого доплеровского исследования (ТДИ), а также оценки деформации (Strain) и скорости деформации (Strain rate) соответствующих сегментов.

Метод ТДИ основывается на принципах, которые используются в обычном доплеровском исследовании кровотока. В основе лежит эффект доплера — свойство любой волны менять свою частоту при отражении от дви-

жущегося объекта [12, 13, 14]. Отличие ТДИ состоит в том, что проводится исследование движения собственно ткани миокарда, а не внутрисердечных потоков. В отличие от кровотока движение миокарда характеризуется более низкой скоростью (около 5–20 мс/с), а отраженный от тканевых структур сигнал имеет высокую амплитуду [13, 15]. Таким образом, тканевой доплер представляет собой низкочастотный и высокоамплитудный фильтр, который позволяет, исключая высокочастотные и низкоамплитудные сигналы от кровотока, выводить на экран сигналы, получаемые от движения ткани миокарда [15, 16]. ТДИ миокарда позволяет определить скоростные, линейные и временные параметры, а также амплитуду и скорость деформации миокарда. К скоростным параметрам относятся пиковые скорости движения миокарда в разные фазы сердечного цикла, миокардиальный градиент. Амплитуда систолического движения относится к линейным показателям. Временные показатели включают время ускорения и замедления движения, время сокращения и расслабления миокарда [17].

Допплеровские методы впервые были использованы для получения информации о движении сердца Т. Joshida с соавторами в 1961 г. В 1973 году I. Mirsky и W. W. Parmley ввели понятие миокардиального напряжения (деформации) в целях исследования жесткости (упругости) миокарда [14]. И только через полтора десятилетия группа под руководством К. Isaaz (1989) разработала и обосновала количественные характеристики движения миокарда в норме и патологии, используя импульсно-доплеровский метод визуализации [15]. Технический прогресс середины 90-х годов прошлого века в области цифровых технологий обработки сигналов и построения изображений позволил «перейти Рубикон» в кардиологической ультразвуковой визуализации: появилась стрейн-эхокардиография. Так, в 1994–1995 гг. G. R. Sutherland и соавторы (1994), N. Yamazaki и соавторы (1994), а также К. Miyatake и сотрудники (1995) применили цветочкодированный (цветовой) доплер-анализ движений миокарда, а А. D. Fleming и соавторы (1994) описали возможности применения расчета градиента скорости движения миокарда для оценки его сократительной функции. Тремя годами позднее, в 1997 г. А. С. Heimdal с соавторами внедрил анализ напряжения (деформации) и скорости напряжения (скорости деформации) в реальном времени как расширение технологии тканевой доплер — сонография. Еще через год группа Норвежского университета науки и технологий представила основные принципы и показала практическую применимость цветочкодированного визуального представления скоро-

сти напряжения в эхокардиографии (L. A. Brodin с соавт., 1998; A. Heimdal с соавт., 1998). Затем G. R. Sutherland с соавт. (1999), а также L. Hatle и G. R. Sutherland (2000) обобщили появившиеся реальные методы тканевого доплеровского анализа движения стенки левого желудочка [14, 18, 19–24, 58, 59].

Тканевая доплерография (ТД) становится в настоящее время все более доступным методом, но необходимо помнить о следующих ее ограничениях [25]:

1. ТД позволяет исследовать скорость движения миокарда только в одном выбранном объеме.

2. ТД имеет высокое временное и низкое пространственное разрешение, поэтому невозможно провести раздельное исследование субэндо- и субэпикардиальных слоев миокарда.

3. С помощью импульсно-волновой ТД нельзя отличить активное сокращение миокарда от пассивного, так как движение и перемещение всего сердца, а также активное сокращение сегментов миокарда, смежных с анализируемым сегментом, влияют на определяемую скорость в зоне интереса.

4. Скорость движения миокарда стенки в исследуемой зоне, определяемая методом ТД, не отражает сократительную способность анализируемого сегмента, так как полученный результат представляет собой обобщенную скорость всех сегментов, расположенных апикально к анализируемому.

5. Обычно не оценивают верхушечные сегменты, поскольку верхушка практически не совершает продольного движения.

6. Наблюдается снижение скоростей движения сегментов одной и той же стенки по направлению от основания к «неподвижной» верхушке за счет уменьшения подтягивания со стороны нижележащего миокарда.

Преодолеть данные ограничения способна оценка деформации (Strain) и скорости деформации (Strain rate) миокардиальных сегментов. Strain — безразмерная величина, которая представляет собой процент изменения размера миокардиального волокна от состояния в покое до состояния после приложения усилия.

Относительное изменение длины и является деформацией, которая обозначается «E» и может быть описана формулой: $E = L - L_0 / L_1$, где L — длина объекта после деформации, а L₀ — исходная длина объекта. Поскольку эта величина является изменением длины 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: $E = (V1 - V2) / L$, где L — расстояние между точками 1 и 2, а $V1$ и $V2$ — скорости движения в этих же точках. При утолщении сегмента миокарда в радиальном направлении 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). Одним из последних методов расчета $Strain$ является автоматическое создание функциональных изображений (AFI) — технология двойного отслеживания пятен серой шкалы.

При использовании этого метода регистрируются видео клипы 5-, 4-, 2-камерных изображений сердца из апикальной позиции. Последовательно в каждой из трех позиций устанавливается две контрольные точки возле кольца митрального клапана и на эндокарде верхушки левого желудочка. Итоговое отображение выводится на экран в виде бычьего глаза (bull eye), левый желудочек разделяется на 17 сегментов: 6 базальных, 6 средних и 5 апикальных. Показатели продольной деформации миокарда оцениваются в процентах по отношению к его начальной форме. Так как в систолу происходит укорочение продольных мышечных волокон, показатели продольной деформации имеют отрицательное значение.

Преимущества измерений $Strain$ и $Strain\ rate$ в том, что эти величины могут быть получены в реальном времени с высокой временной и пространственной точностью. На значение $Strain$ и $Strain\ rate$ не влияет глобальное смещение сердца и эффект связывания сегментов. Ограничения режима заключаются в том, что измерения проводятся из апикальной позиции и поэтому можно оценить только продольную деформацию и на анализ влияет качество серошкального изображения [25, 26, 27]. Продольный систолический стрейн коррелирует с максимальным значением первой временной производной давления в ЛЖ. Этот режим позволяет выявить сегменты миокарда с нормальным кинезом стенки, так и при различных типах асинергии. Продольный систолический стрейн миокардиального волокна (например, перегородки), укорочение, нормализованное на длину миокарда в диастолу, аналогичен фракции выброса в ЭхоКГ. Продольное сокращение отражает фактически насосную работу ЛЖ в продольной оси. В норме систолический $Strain$ миокардиального волокна составляет в среднем 20 %. Снижение этого норматива является маркером нарушения деформации.

Принципиальным отличием показателей $Strain$ от $Strain\ rate$ является то, что если значе-

ния скорости миокарда при исследовании в верхушечном срезе снижаются от основания к верхушке, то систолическая деформация равномерно распределена по всему миокарду. По своей сути деформация всегда локальна. Следовательно, ее оценка в пределах стандартных сегментов позволяет судить об их сократимости [28]. Таким образом, оценка деформации миокарда позволяет производить количественную оценку локальной сократимости левого желудочка [29, 30].

$Strain$ и $Strain\ rate$ миокарда, измеренные методом ТД, хорошо коррелируют с данными, полученными при проведении магнитно-резонансной томографии как для здорового миокарда, так и для ишемического поражения [31, 33]. До настоящего времени нет общепризнанных, «нормальных» значений показателей деформации и скорости деформации миокарда, продолжается накопление данных. Например, известно исследование М. Kowalsky и соавторов, представивших нормативные показатели количественного анализа ТД, полученные в результате обследования клинически здоровых лиц [31].

В ходе самого большого на сегодняшний день исследования Hunt [32], в котором для изучения показателей деформации у здоровых лиц были отобраны 1266 человек без сердечной патологии, гипертонии и сахарного диабета, были получены нормальные значения деформации и скорости деформации для левого желудочка в соответствии с возрастом и полом.

Показатели деформации у здоровых людей изучались в работе В. Э. Олейникова с соавт. [34]. Оценивались показатели радиальной деформации миокарда в процентах по отношению к его начальной форме и скорости радиальной деформации (s^{-1}) миокарда во всех сегментах ЛЖ. Установлено, что полученные значения радиальной деформации и скорости радиальной деформации у здоровых лиц достоверно уменьшаются от базальных отделов к апикальным. Соответственно, авторы считают, что применение технологии двухмерной визуализации позволяет получать количественные показатели радиальной деформации и скорости радиальной деформации миокарда, что делает оценку сократительной способности миокарда комплексной и более объективной [34, 35].

В исследованиях, изучающих зависимость показателей деформации миокарда от пола и формы ЛЖ, были обнаружены весьма слабые корреляции или получены противоречивые данные [13]. Поэтому в настоящее время показатели стрейна и скорости стрейна не индексируются в зависимости пола и формы ЛЖ [13, 15].

Ведутся работы по изучению диагностических возможностей метода ТД и его отдельных методик при различной патологии сердечно-сосудистой системы, но этому вопросу посвя-

щено сравнительно небольшое количество научных работ.

Снижение максимального систолического продольного стрейна наблюдается не только во время острой ишемии миокарда или при наличии поражения миокарда, но и у больных с трехсосудистым поражением коронарного русла или ствола левой коронарной артерии при отсутствии признаков поражения миокарда или нарушений локальной сократимости [36]. Эти данные свидетельствуют, что показатели деформации миокарда предполагают большую чувствительность в диагностике нарушений локальной сократимости при инфаркте миокарда, при субклинических изменениях сократимости, обусловленных ИБС. Остается не выясненным, как меняются значения локального систолического стрейна при однососудистом и многососудистом поражении коронарных артерий при повреждении миокарда и без него, влияет ли степень атеросклероза и на сколько коррелирует с данными инвазивных методик.

Активно изучаются вопросы применения показателей стрейна на основе технологии двухмерного отслеживания пятен для определения жизнеспособности поврежденного миокарда, который может восстановить свою сократимость. Коллективом авторов под руководством Y. N. Park [37] было показано, что значения продольного стрейна менее 10,2 % после выполнения реперфузионной терапии у больных острым ИМ позволяет предсказать нежизнеспособный миокард с чувствительностью 90,9 % и специфичностью 85,7 %. В то же время Becker M., с соавторами [28] выявил, что значение максимального радиального стрейна более 17,2 % позволяет прогнозировать восстановление функции миокарда после реваскуляризации. По этим данным предполагается использование показателей деформации с прогностическими целями.

В других исследованиях показана возможность выявлять пораженные сегменты и дифференцировать трансмуральное поражение от нетрансмурального при инфаркте миокарда (ИМ) с помощью определенных значений деформации. O. Gjesdal с соавт. [38] сообщил о возможности выявлять пораженные ИМ сегменты с чувствительностью 76 % и специфичностью 95 % при использовании значения продольного стрейна менее 15 %. В то же время до настоящего времени не разработаны критерии единого подхода в оценке количественных значений деформации при различном поражении.

По мнению S. D. Roes с соавт. [39], можно дифференцировать трансмуральный ИМ от нетрансмурального, используя значение продольного систолического стрейна — 4,5 %, с чувствительностью 81,2 % и специфичностью 81,6 %. В то же время другие авторы предла-

гают дифференцировать трансмуральное поражение от нетрансмурального при значении 16,5 % сегментарного радиального стрейна и для значения 1,1 % циркулярного стрейна [40].

Обобщенные данные по применению методик изучения деформации миокарда отражены в согласованном отчете экспертов ведущих эхокардиографических организаций Америки, Европы, Японии, посвященном количественной оценке сердечной механики новыми методами эхокардиографической диагностики [41].

Недавние научные исследования, основанные на сопоставлении данных ТМДЭхоКГ с гистологическими исследованиями миокарда, свидетельствуют, что миокардиальные скорости отражают структурные изменения в миокарде (выраженность фиброза, плотность бета-адренорецепторов) [32].

Результаты клинических исследований показали, что тканевая доплерография позволяет выявлять зоны нарушенной локальной сократимости у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) [42] и постинфарктным кардиосклерозом [43]. Имеются данные об успешном применении тканевой доплерографии при стресс-ЭхоКГ с добутамином [43, 44].

В исследовании, проводимом на кафедре клинической и функциональной диагностики РПДО (Москва, Россия), оценивалась локальная сократимость миокарда левого желудочка методом тканевой доплерографии с определением скорости движения миокарда у больных с различными формами ИБС [45]. На основании полученных результатов были предложены критерии ишемии. Специфичным признаком ишемии авторы предлагают считать прирост пиковой систолической скорости S_m менее 50 % в сочетании с отрицательным приростом систолического смещения INT на пике стресс-ЭхоКГ. Согласно этому критерию, в 31 % сегментов левого желудочка в группе больных со стабильной стенокардией были обнаружены признаки сократительной дисфункции на пике стресс-ЭхоКГ. Высокоспецифичным признаком ишемии является также сниженная скорость S_m (менее 8 см/с) на пике стресс-ЭхоКГ в точке митрального кольца у основания исследуемой стенки левого желудочка. Этот признак имелся в 33 % стенок левого желудочка у больных со стенокардией и только в 12 % стенок в контрольной группе.

Эхокардиография широко используется для выявления нарушения диастолической функции у больных с сахарным диабетом 2 типа [9, 46, 47]. Большинство исследований при диабете основано на исследовании трансмитрального доплеровского потока для выявления нарушений диастолической функции миокарда [9, 47]. Однако исследование трансмитрального доплеро-

ровского потока зависит от преднагрузки и, следовательно, менее информативно [46, 48]. В то же время для оценки диастолической функции у пациентов с диабетом применяется ЭХОКГ с использованием ТМД путем измерения скорости движения миокарда, а не скорости потока, не зависит от условий преднагрузки, поэтому в состоянии обнаружить нарушение диастолической функции даже при наличии нормального E / A соотношения трансмитрального кровотока [48, 46].

Предпринимаются попытки использования показателей деформации и скручивания миокарда ЛЖ для диагностики доклинического поражения сердца при СД. По данным H. Nakai с соавт. [49], продольный систолический стрейн снижен у пациентов с СД 2 типа с сохраненной систолической функцией ЛЖ, не имеющих каких-либо клинических симптомов заболевания. В данном исследовании было установлено, что сниженная продольная деформация коррелирует с длительностью диабета, и предложен метод 2D Strain для выявления субклинического поражения сердца у пациентов с диабетом [46]. Однако не выяснено варьируют ли показатели радиального и циркулярного стрейна в зависимости от степени поражения миокарда.

В другом исследовании по изучению деформации и скорости деформации у пациентов с диабетом авторы обнаружили признаки субклинического нарушения систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ, снижение продольного стрейна и скорости стрейна при нормальной структуре ЛЖ и систолической функции [50]. Авторы пришли к выводу, что диабет был независимым предиктором субклинической дисфункции ЛЖ [47]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, точность и клиническую роль параметров деформации при диабете.

По мнению Z. Y. Fang с соавт. [51], субклиническая дисфункция ЛЖ может быть диагностирована снижением продольной сократимости миокарда у больных с сахарным диабетом без гипертрофии левого желудочка с нормальной ФВ без признаков ишемии миокарда. Как полагают авторы, изменения радиальной функции можно рассматривать как компенсаторную реакцию на снижение продольной функции ЛЖ при отсутствии ишемии и гипертрофии миокарда у больных с сахарным диабетом.

Недавние исследования показали, что у больных СД 1 типа наблюдается увеличение скручивания миокарда, вероятно, отражающее субклиническое микрососудистое поражение [52].

В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН ведется активное изучение возможностей ТМДЭхоКГ в диагностике ишемической дисфункции миокарда. В диссертационных работах М. А. Арипова

[35], Ц. А. Гунджуа [53], а также Ш. Ш. Жожадзе [54] показана возможность применения в оценке локальной диастолической функции, продольной функции миокарда левого и правого желудочка у пациентов с ИБС. В диссертационной работе М. А. Арипова показана возможность применения ТМДЭхоКГ в оценке локальной диастолической функции миокарда. Данный метод позволяет более точно оценивать степень диастолических нарушений у больных ИБС, чем исследование трансмитрального кровотока. Больные ИБС с нормальной общей диастолической функцией левого желудочка могут иметь участки миокарда с нарушением расслабления, которые выявляются ТМДЭхоКГ. Это позволяет оценивать нарушение расслабления раньше, чем с помощью традиционно используемых параметров трансмитрального кровотока.

В диссертационной работе Ц. А. Гунджуа [53] изучались возможности ТМДЭхоКГ в оценке продольной систолической функции левого желудочка, которая анализировалась у здоровых лиц и у больных ИБС с различной тяжестью коронарного атеросклероза. Показано изменение доплеровских параметров продольной систолической функции ЛЖ при нагрузочных стресс-тестах у здоровых лиц и у больных ИБС.

Диссертационная работа Ш. Ш. Жожадзе [54] показала возможности ТМДЭхоКГ в оценке сегментарной систолической и диастолической функции правого желудочка (ПЖ). Описаны нормальные значения миокардиальных систолических и диастолических скоростей и скорости деформации ПЖ по данным ТМДЭхоКГ, показаны изменения параметров ТМДЭхоКГ ПЖ у больных ИБС с гемодинамически значимым поражением правой коронарной артерии. Первый накопленный опыт показал высокую информативность метода в оценке функции сердца у данной категории пациентов.

Отмечается высокая информативность стресс-эхокардиографии, дополненной оценкой скорости движения, деформации и скорости деформации миокарда. Изменение показателей деформации во время проведения стресс-теста с добутамином помогает дифференцировать оглушенный миокард от ишемии миокарда. В оглушенном миокарде снижены показатели деформации в покое, в ответ на введение низких доз добутамина наблюдается нормализация показателей систолической деформации и скорости деформации с сопутствующим уменьшением постсистолической деформации. При ишемии миокарда не происходит нормализации показателей либо они изменяются незначительно [55]. Повышение показателей деформации и скорости деформации при введении добутамина указывает на степень жизнеспособности миокарда, при этом скорость деформации является

более чувствительным показателем, чем скорость движения ткани миокарда при низких дозах добутина для выявления жизнеспособного миокарда [56].

Е. Н. Павлюкова, В. Ю. Егорова — сотрудники ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН проанализировали показатели деформации миокарда в режиме Strain и Strain rate при стресс-эхокардиографии с добутином и их зависимость от степени стеноза коронарных артерий [57]. В данном исследовании подтверждено влияние коронарного кровотока на показатели сегментарной сократимости левого желудочка. Показана зависимость значений Strain от степени стенозирования КА. Была проанализирована чувствительность, специфичность и прогностическая ценность Strain в топической диагностике стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. Критерий Strain менее 20,0 % при достижении субмаксимальной ЧСС является высокоспецифичным в диагностике стенозирующего поражения всех трех коронарных сосудов. Наибольшая чувствительность этого показателя отмечена для ПНА, наименьшая — для огибающей артерии [57, 58–61].

Таким образом, использование ТМД при эхокардиографическом исследовании позволяет достаточно полно оценить региональную и глобальную функции миокарда. Показатели деформации миокарда могут быть полезны для ранней диагностики поражений миокарда различной этиологии, в том числе при сахарном диабете. Выявление ранних субклинических маркеров нарушения функции миокарда особенно актуально у пациентов с ИБС и СД, учитывая маловыраженную клиническую симптоматику. Наряду с этим метод требует дальнейшего изучения у данной категории пациентов.

Заключение

1. Использование эхокардиографии с применением тканевой миокардиальной доплерографии позволяет выявлять структурно-функциональные нарушения миокарда на субклиническом уровне ишемической болезни сердца и при ее сочетании с сахарным диабетом.

2. При остром и хроническом нарушении коронарного кровообращения вследствие атеросклеротического поражения все показатели (скоростью, деформация и скорость деформации) тканевой миокардиальной доплерографии достоверно снижены даже при отсутствии нарушений сократимости по данным двухмерной эхокардиографии и четких клинических данных.

3. Выявление ранних субклинических маркеров нарушения сократимости миокарда исследуемой области по данным ТД позволяет оценить локализацию и тяжесть коронарного атеросклероза, что улучшает качество диагно-

стики и предоставляет дополнительную информацию при постановке диагноза и принятии клинических решений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мрочек, А. Г. Поражение сердца при сахарном диабете / А. Г. Мрочек, Т. В. Мохорт, С. Алонсо // Медицинские новости. — 1995. — № 7. — С. 7–15.
2. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск: Беларуская навука, 2011. — 342 с.
3. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden [et al.] // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28, № 1. — P. 88–136.
4. Pyorala, K. Diabetes and Atherosclerosis: an Epidemiologic View / K. Pyorala, M. Laakso, M. Uusitupa // Diabetes Metab. Rev. — 1987. — Vol. 3, № 2. — P. 463–524.
5. Betteridge, D. J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus / D. J. Betteridge // Medicographia. — 2001. — Vol. 23. — P. 95–99.
6. Gerstein, H. C. Epidemiology of Heart Disease in Diabetes / H. C. Gerstein // The Diabetic Coronary Patient / ed. W. C. Stanley, L. Ryden. — London: Science Press, 1999. — P. 3–12.
7. Diabetes and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association / S. M. Grundy [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 1134–1146.
8. Дедов, И. И. Сахарный диабет: руководство для врачей / И. И. Дедов, М. В. Шестакова — М.: Универсум паблишинг, 2003. — 455 с.
9. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus / J. K. Boyer. [et al.] // Am J Cardiol. — 2004. — Vol. 3. — P. 870–875.
10. Фейгенбаум, Х. Эхокардиография: пер. с англ / Х. Фейгенбаум. — М.: Видар, 1999. — 512 с.
11. Шиллер, Н. А. Клиническая эхокардиография / Н. А. Шиллер, М. Л. Осипов. — М., 1993. — 200 с.
12. 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.
13. Алехин, М. Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии / М. Н. Алехин. — М.: Инсвязьиздат, 2006. — 104 с.
14. Ткаченко, С. Б. Тканевое доплеровское исследование миокарда / С. Б. Ткаченко, Н. Ф. Берестень. — М.: Реал Тайм, 2006. — 176 с.
15. Алехин, М. Н. Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция 1: Тканевой доплер: принципы метода и его особенности. Основные режимы, методика регистрации и анализа / М. Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 3. — С. 115–125.
16. 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.
17. Современные возможности тканевой доплерографии и области ее применения / А. Б. Хадзегова [и др.] // Сердце. — 2010. — № 4. — С. 251–261.
18. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of left ventricular function / C. Pan [et al.] // Eur. J. Echocardiography. — 2001. — Vol. 2. — P. 197–202.
19. Афанасьева, Е. Методика оценки систолодиастолической деформации миокарда / Е. Афанасьева, Е. Грушевская // Новая медицина тысячелетия. — № 2–3. — С. 2–3.
20. Brodin, L. A. Echocardiographic functional images based on tissue velocity information / L.-A. Brodin, J. van der Linden, B. Olstad // Herz. — 1998. — № 23. — P. 491–498.
21. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging / A. D. Fleming [et al.] // Br. J. Radiol. — 1994. — Vol. 67. — P. 679–688.
22. Hecht, E. Mechanical properties of solids. The encyclopedia of physics / E. Hecht; ed. R. M. Besancon. — N. Y., 1985. — P. 727–735.
23. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound / A. Heimdal [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 1998. — № 11. — P. 1013–1019.
24. Real-time strain velocity imaging (SVI) / A. Heimdal [et al.] // IEEE Proc. Ultrasonic Symposium. — 1997. — № 2. — P. 1423–1426.

25. *Алехин, М. Н.* Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Допплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда (лекция 1) / М. Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2011. — № 1. — С. 105–117.
26. 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.
27. *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.
28. *Voigt, J. U.* Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function / J. U. Voigt, F. A. Flachskampf // Z. Kardiol. — 2004. — Vol. 93. — P. 249–258.
29. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association / M. D. Cerqueira [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 539–542.
30. *Stoylen, A.* Systolic long axis function of left ventricle. Global and regional information / A. Stoylen, T. Skjaerpe // Scand. Cardiovasc. J. — 2003. — Vol. 37, № 5. — P. 253–258.
31. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects / M. Kowalski [et al.] // Ultrasound Med. Biol. — 2001. — Vol. 27. — P. 1087–1097.
32. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the Hunt study in Norway / H. Dalen [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. — 2010. — Vol. 11, № 2. — P. 176–183.
33. *Marwick, T. H.* Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? / T. H. Marwick // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47, № 7. — P. 1313–1327.
34. *Олейников, В. Э.* Оценка деформационных характеристик миокарда у здоровых лиц различных возрастных групп эхокардиографическим методом χ -Strain / В. Э. Олейников, В. А. Галимская, И. А. Донченко // Кардиология. — 2012. — № 2. — С. 65–69.
35. *Арипов, М. А.* Сегментарная диастолическая функция левого желудочка у больных ИБС по данным тканевой доплерэхокардиографии: дис. канд. мед. наук: 14.00.06. — М., 2001. — 120 с.
36. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality / J. O. Choi [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. — 2009. — Vol. 10, № 5. — P. 695–701.
37. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior wall acute myocardial infarction / Y. H. Park [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2008. — Vol. 21, № 3. — P. 262–267.
38. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct myocardial size in chronic ischemic heart disease / O. Gjesdal [et al.] // Clin. Sci. (London). — 2007. — Vol. 113, № 6. — P. 287–296.
39. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability Assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging / S. D. Roes [et al.] // Am. J. Cardiol. — Vol. 104, № 3. — P. 312–317.
40. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmurality in chronic myocardial infarction / M. Becker [et al.] // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27, № 21. — P. 2560–2566.
41. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. — 2011. — Vol. 12, № 3. — P. 167–205.
42. Analysis of institutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms / R. Hoffmann [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — Vol. 27. — P. 330–336.
43. Strain-Rate Imaging During Dobutamine Stress Echocardiography Provides Objective Evidence of Inducible Ischemia / J. U. Voigt [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 16. — P. 2120–2126.
44. *Fraser, A. G.* Feasibility and reproducibility of off-line tissue Doppler measurement of regional myocardial function during dobutamine stress echocardiography / A. G. Fraser, N. Payne, C. F. Madler // Eur. J. Echocardiogr. — 2003. — № 4. — P. 43–53.
45. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion / G. Derumeaux [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 1390–1397.
46. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging / P. Di Bonito [et al.] // Diabet Med. — 2005. — Vol. 22. — P. 1720–1725.
47. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy / P. Poirier [et al.] // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 5–10.
48. Diastolic dysfunction: improved understanding using emerging imaging techniques / D. Daneshvar [et al.] // Am Heart J. — 2010. — Vol. 160. — P. 394–404.
49. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration / H. Nakai [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. — 2009. — Vol. 10, № 8. — P. 926–932.
50. *Ng, A. C.* Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes Mellitus / A. C. Ng, V. Delgado, M. Bertini // Am J Cardiol. — 2009. — Vol. 104. — P. 1398–1401.
51. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease / Z. Y. Fang, R. Leano, T. H. Marwick // Clin. Sci. (London). — 2004. — Vol. 106, № 1. — P. 53–60.
52. Increased left ventricular torsion in uncomplicated type 1 diabetic patients the role of coronary microvascular function / G. N. Shivu [et al.] // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, № 9. — P. 1710–1712.
53. *Арипов, М. А.* Сегментарная диастолическая функция левого желудочка у больных ИБС по данным тканевой доплерэхокардиографии: дис. ... канд. мед. наук / М. А. Арипов. — М., 2001.
54. *Гунджуа, Ц. А.* Диагностические возможности тканевой стресс-эхокардиографии при изучении состояния систолической функции миокарда у больных ИБС: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Ц. А. Гунджуа. — М., 2007. — 149 с.
55. *Жожадзе, Ш. Ш.* Возможности контрастной эхокардиографии тканевой доплерографии в оценке функционального состояния правого желудочка у больных ИБС: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06: 14.00.19 / Ш. Ш. Жожадзе. — М., 2008. — 139 с.
56. Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium / G. Derumeaux [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 1390–1395.
57. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function / R. Hoffmann [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 443–449.
58. *Павлюкова, Е. Н.* Анализ деформации миокарда в режиме strain и strain rate при стресс-эхокардиографии с добутином в зависимости от степени стеноза коронарных артерий / Е. Н. Павлюкова, В. Ю. Егорова. // Сибирский медицинский журнал. — 2008. — Т. 23. — № 2–4.
59. Application of tissue Doppler interpretation of Dobutamine echocardiography and comparison with quantitative coronary angiography / P. Cain // Am. J. Card. — 1987. — № 5. — P. 525–531.
60. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. Journal / J. U. Voigt [et al.] // Am. Soc. Echocardiogr. — 2000. — Vol. 13. — P. 588–598.
61. Analysis of heart motion with ultrasonic Doppler method and its clinical application / T. Yoshida [et al.] // Am. Heart J. — 1961. — Vol. 61. — P. 61–75.
62. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall / K. Isaaz [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 64. — P. 66–75.
63. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction / M. Becker [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51, № 15. — P. 1473–1481.

УДК 616.24-002-002-08

**ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ,
ВЫЗВАННОЙ *ACINETOBACTER BAUMANNII*
(обзор литературы)**

О. Л. Палковский, Л. И. Новогран, И. О. Полонская

Гомельский государственный медицинский университет

Микроорганизм *Acinetobacter baumannii* является частым возбудителем госпитальных инфекций, в первую очередь, в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Проблема лечения таких инфекций заключается в чрезвычайно хорошей защите микроорганизма от действия antimicrobных средств. В представленной статье рассматриваются проблемы эпидемиологии и рациональной antimicrobной терапии инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii*.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, нозокомиальная инфекция, антибиотикорезистентность, рациональная антибактериальная терапия.

**PROBLEMS OF THERAPY OF NOSOCOMIAL INFECTIONS CAUSED
BY *ACINETOBACTER BAUMANNII*
(literature review)**

O. L. Palkovsky, L. I. Novogran, I. O. Polonskaya

Gomel State Medical University

The microorganism *Acinetobacter baumannii* is a common cause of nosocomial infections, particularly in wards of resuscitation and intensive care. The problem of treatment for these infections is the extremely good resistance of the microorganism to antimicrobial agents. The present article deals with the problems of epidemiology and rational antimicrobial therapy for infections caused by *Acinetobacter baumannii*.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, nosocomial infections, antimicrobial resistance, rational antibiotic therapy.

Нозокомиальные инфекции являются одной из основных проблем любого современного стационара. Их развитие наблюдается примерно у 2 миллионов пациентов ежегодно как в США, так и в странах Западной Европы. По экспертной оценке специалистов, в Российской Федерации нозокомиальные инфекции переносят 2–2,5 млн пациентов в год [1–5]. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется 261–1500 случаев заболевания нозокомиальными инфекциями [6, 7], однако принимая во внимание данные зарубежных авторов, существует высокая вероятность того, что уровень заболеваемости нозокомиальными инфекциями в стране превышает указанные значения.

Acinetobacter baumannii вызывает 1–3 % всех нозокомиальных инфекций [8, 9] и 2–10 % инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, в Европе и США [10, 11]. В России *A. baumannii* является третьим по частоте (16,3 %) после *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* грамотрицательным возбудителем нозокомиальных инфекций. Проблема инфекций, вызываемых *A. baumannii*, становится все более актуальной из-за высокой резистентности данных микроорганизмов к антибиотикам, что затрудняет подбор адекватного режима антибактериальной терапии [12, 13].

С начала эры антибиотиков и до 60-х годов XX в. примерно 65 % внутрибольничных

инфекций имели стафилококковую природу. С появлением в арсенале врачей пенициллиназо-стабильных антибактериальных препаратов они отошли на второй план, уступив лидерство инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями [7, 8, 12].

В настоящее время, несмотря на несколько возросшую этиологическую роль грамположительных микроорганизмов и грибов как возбудителей нозокомиальных инфекций, штаммы грамотрицательных микроорганизмов со множественной резистентностью к антибактериальным препаратам представляют серьезную проблему в стационарах различных стран мира [12, 13, 14]. По данным ряда авторов, их частота варьируется от 62 до 72 % всех нозокомиальных инфекций [10, 13, 14]. Наиболее актуальными возбудителями всех нозокомиальных инфекций (кроме ангиогенных) и сепсиса являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии, к которым относятся *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [9, 10].

Наиболее клинически значимым видом рода *Acinetobacter* является *Acinetobacter baumannii* (геномовид 2), который вызывает 2–10 % грамотрицательных инфекций в Европе и США, до 1 % всех нозокомиальных инфекций [2, 3, 4].

Acinetobacter baumannii вызывает инфекционные заболевания у пациентов с тяжелой

основной патологией, на фоне угнетения функции иммунной системы. Данный микроорганизм чаще всего является причиной инфекций кровотока (сепсис, эндокардит естественных и искусственных клапанов), инфекций дыхательных путей (синусит, трахеобронхит, пневмония) и инфекций кожи и мягких тканей (включая некротизирующий фасциит, инфекции хирургической раны). Реже наблюдаются ассоциированные с *A. baumannii* инфекции мочевыводящих путей, инфекции нервной системы (менингит, вентрикулит, абсцесс мозга), интраабдоминальные инфекции (абсцессы различной локализации).

Можно выделить следующие особенности микроорганизмов рода *Acinetobacter*:

- высокая резистентность к различным классам антимикробных препаратов;
- наличие межклеточной сигнальной системы «quorum sensing», обеспечивающей бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции;
- способность к формированию биопленки, обеспечивающей повышение устойчивости к антибиотикам, дезинфектантам и факторам защиты макроорганизма.

Отдельные признаки способствуют повышению вирулентности *Acinetobacter spp.* К ним относятся:

- формирование капсулы;
- способность к адгезии на клетках эпителия за счет имеющейся фимбрии и/или капсульного полисахарида;
- продукция ферментов, разрушающих липиды тканей;
- потенциальная токсичность липополисахаридного компонента клеточной стенки и присутствие липида А;
- наличие токсина, вызывающего гибель и разрушение лейкоцитов.

Acinetobacter baumannii способны колонизировать обычно стерильные объекты, выживать как в сухих, так и во влажных условиях госпитальной среды [14]. Колонизации обычно подвергаются предметы, окружающие больного (перья в подушках, матрацы, постельное белье, занавески, кровати, прикроватные столики и тумбочки, кислородные и водопроводные краны, вода, используемая в аппаратах ИВЛ или для назогастрального введения), а также используемые для ухода за ним, контроля его состояния, осуществления лечебных манипуляций. Среди предметов, используемых для ухода и осуществления лечебных манипуляций *A. baumannii* выделяется из аппаратов искусственной вентиляции легких и механических отсосов, также могут колонизироваться объекты, связанные с внутрисосудистым доступом (инфузоматы, измерители давления, системы для длительной гемофильтрации, сосудистые катетеры). Среди остального

оборудования колонизации могут подвергаться каталки для транспортировки больных, медицинские перчатки, халаты, манжетки тонометров, пикфлоуметры, пульсоксиметры, клинки ларингоскопов, система вентиляции и кондиционирования воздуха. Благодаря способности существовать во влажной среде *A. baumannii* контаминируют самые разнообразные растворы, в том числе и некоторые дезинфектанты (фурацилин). Предметы госпитальной среды, часто контактирующие с руками персонала (дверные ручки, клавиатуры компьютеров, истории болезни, столы на медицинских постах, раковины и даже уборочный инвентарь), покрытие пола также служат дополнительным резервуаром *A. baumannii* [11, 14].

Факторы риска:

- возраст старше 65 лет;
- наличие сопутствующих заболеваний (злокачественные новообразования и заболевания крови, сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, первичные иммунодефицитные состояния);
- использование инвазивных методов лечения и мониторинга (ИВЛ более 3-х дней; трахеостомия; катетеризация мочевого пузыря, центральной вены, артерии более 3-х дней; ингаляционное введение лекарственных препаратов; введение назогастрального зонда; оперативное вмешательство);
- нахождение в стационаре более 15 дней или в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 дней;
- одновременное или предшествующее нахождение в палате пациента, инфицированного или колонизированного *A. baumannii*;
- предшествующее использование глюкокортикостероидов и (или) цитостатических препаратов в течение 3-х дней и более;
- предшествующая антибактериальная терапия с использованием цефалоспоринов, фторхинолонов или карбапенемов;
- предшествующее развитию инфекции выделение *A. baumannii* из того же локуса, которое было расценено как колонизация [1, 4, 5].

Механизмы резистентности *A. Baumannii*

Все известные на сегодняшний день биохимические механизмы антибиотикорезистентности можно подразделить на несколько групп:

1. *Модификация мишени действия антибактериальных средств.* Структура мишеней действия подвержена изменчивости в результате спонтанных мутаций в кодирующих их генах или иных генетических событий. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с антибактериальным средством.

2. *Инактивация антибактериального средства.* Механизмы инактивации (ферментатив-

ного разрушения или модификации) существовали у бактерий, продуцирующих антибиотики, задолго до начала использования этих веществ в качестве медицинских препаратов. Скорее всего, они выполняли функции защиты бактерии-продуцента от собственного антибиотика. В последующем детерминанты резистентности распространились среди возбудителей инфекционных болезней у человека. В отличие от антибиотиков (веществ природного происхождения) химиотерапевтические препараты микробной клеткой, как правило, не инактивируются. Для *Acinetobacter* типична продукция всех типов ферментов, инактивирующих аминокликозиды: ацетилтрансфераз, аденилилтрансфераз, фосфотрансфераз.

3. *Активное выведение антибактериального средства из микробной клетки (эффлюкс)*. Известны, как минимум, 4 больших семейства транспортных систем, обеспечивающих активное выведение экзогенных веществ (в том числе и антибактериальных средств) из бактериальной клетки. «Базовая» активность этих систем во многом определяет уровень природной чувствительности бактерий к антибактериальному средству. При активации выведения отмечают формирование приобретенной резистентности.

4. *Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки*. Этот механизм распространен, в основном, среди грамотрицательных бактерий, которые обладают внешней мембраной и является наименее специфичным в отношении антибактериальных средств разных групп. Транспорт гидрофильных средств внутрь микробной клетки осуществляется через пориновые каналы. Эффективность транспорта (как и эффективность эффлюкса) определяет уровень природной чувствительности бактерий к антибактериальным средствам. При нарушении структуры пориновых каналов или их утрате эффективность транспорта резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости к нескольким классам препаратов.

5. *Защита мишени*. Защита мишени относится к наименее изученным механизмам резистентности. Установлено, что бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание антибактериальных средств с мишенью, причем известно, что указанные белки связываются не с антибиотиком, а с мишенью действия и каким-то образом модифицируют ее. Ранее этот механизм был известен только для тетрациклинов, однако сравнительно недавно он был описан и для хинолонов.

Для ацинетобактера наиболее значимы механизмы резистентности, связанные с выработкой β-лактамаз.

Таблица 1 — β-лактамазы *Acinetobacter spp.*

Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–IV поколения. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III поколения. Не чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам.

Благодаря такому разнообразию средств защиты, *Acinetobacter* является весьма проблемным противником для антимикробной терапии. Тенденции развития постиндустриального общества с его глобализацией превращают проблему появления полирезистентных штаммов в общемировую проблему, так как выявление подобного штамма автоматически означает (если не проводились противоэпидемические мероприятия по типу практически войсковых операций в Китае по противодействию распространения атипичной вирусной пневмонии),

что появление подобных штаммов в других странах и регионах, это лишь вопрос времени.

Для Республики Беларусь наиболее значимо появление карбапенем-устойчивых штаммов *Acinetobacter baumannii*. Устойчивость к карбапенемам достигается продукцией карбапенем-гидролизующих β-лактамаз класса D (OXA-23, OXA-40, OXA-58), а также метало-β-лактамаз (VIM- и IMP-лактамазы) [2, 3, 6, 7].

Резистентность *Acinetobacter* определялась в ходе ряда крупных международных (MYSTIC), российских (РЕВАНШ, РЕЗОПТ, NPRS-3) го-

сударственных, а также индивидуальных исследований. К сожалению, подобные исследования в Беларуси проводились только в ряде клиник Минска и Могилев. Согласно результатам таких исследований выявляется всё возрастающая роль *Acinetobacter* в качестве возбудителя нозокомиальных инфекций (особенно проблемным в отделениях реанимации и интенсивной терапии и хирургического профиля): от единичных случаев в 70–80-х гг прошлого века до 10–15 % всех нозокомиальных инфекций в настоящее время [10].

Все эти исследования показывают значительную устойчивость *Acinetobacter baumannii* практически ко всем цефалоспорином в том числе III и IV поколений (цефтазидим и цефепим) и пенициллинам, в том числе и защищенным (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат). Аминогликозиды (гентамицин, амикацин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) с течением времени, особенно в регионах России также утрачивают свою эффективность при ацинетобактерной инфекции. Так, в ходе исследования NPRS в различных регионах России было зафиксировано увеличение резистентности к ципрофлоксацину в 2 раза, к амикацину — в 7 раз, а также отмечено появление имипенем-резистентных штаммов. Природная резистентность у *Acinetobacter baumannii* имеется к цефалоспорином I и II поколения, природным пенициллинам и аминопенициллинам, ко-тримоксазолу, фосфомицину, эртапенему [8, 11, 13, 14].

Принципы терапии

В случае определения чувствительности только к одному из карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем) нельзя переносить эти результаты на другой карбапенем. Различные представители карбапенемов в неодинаковой степени подвержены действию механизмов резистентности. *A. baumannii*, резистентный к меропенему, может сохранять чувствительность к имипенему и (или) дорипенему и наоборот.

Так как в мировой практике единичны случаи нечувствительности к полимиксинам, то при получении информации от микробиологической лаборатории о резистентности штамма к коли-стиметату (полимиксин Е), необходимо с осторожностью относиться к такому результату и повторно определить чувствительность с параллельным тестированием контрольных штаммов.

В отношении аминогликозидов оценка антибиотикограммы крайне затруднительна ввиду большого количества аминогликозид-модифицирующих ферментов. Данные по одному из аминогликозидов не переносятся на другие.

Большинство клинических штаммов *A. baumannii* резистентно к фторхинолонам и хлорамфениколу, поэтому необходимо с осторожностью подходить к выбору данных препаратов в качестве

этиотропных для лечения ацинетобактер-ассоциированных инфекций, даже получив положительные результаты определения чувствительности к данным антибиотикам.

Необходимо помнить, что *A. baumannii* обладают **природной резистентностью** к цефалоспорином I и II поколения, природным пенициллинам и аминопенициллинам, ко-тримоксазолу, фосфомицину, эртапенему.

Выбор конкретного антимикробного препарата, который может быть использован для эмпирической терапии *A. baumannii*-ассоциированных инфекций, должен основываться на локальных данных отделения или организации здравоохранения, где развилась нозокомиальная инфекция.

В качестве эмпирической терапии *A. baumannii*-ассоциированной инфекции должны рассматриваться имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем, цефоперазон/сульбактам.

Достаточно часты клинические ситуации полимикробных ассоциаций *A. baumannii* с синегнойной инфекцией, поэтому оптимальна комбинация вышеперечисленных антимикробных средств с амикацином (не с гентамицином!) или фторхинолонами с антисинегнойной активностью (при наличии чувствительности).

Комбинация карбапенема с сульбактамсодержащим средством (ампициллин/сульбактам или цефоперазон/сульбактам) с одной стороны кажется нерациональной (комбинирование двух β -лактамных средств с одинаковым механизмом действия), но с другой — ампициллин или цефоперазон практически не играют никакой терапевтической роли, а другой возможности использования вещества сульбактам с собственной антиацинетобактерной активностью в нашей стране нет.

При подозрении на полирезистентный штамм для повышения эффективности антибактериальной терапии возможно пролонгированное внутривенное введение (в течение 3–4 ч) бета-лактамных антибиотиков (разрешено инструкцией для меропенема и дорипенема) [15].

Имеющиеся проблемы в терапии

Причинами неэффективности антибактериальной терапии могут быть:

- несанированный очаг инфекции;
- тяжесть состояния больного (APACHE II > 25);
- высокая антибиотикорезистентность возбудителей ГП;
- персистенция проблемных возбудителей (*P. aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter spp.*);
- микроорганизмы «вне спектра» действия эмпирической терапии (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Legionella spp.*);
- развитие суперинфекции (*Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, грибы, *C. difficile*);
- неадекватный выбор препарата;
- позднее начало адекватной антибактериальной терапии;

- несоблюдение режима дозирования препаратов (способ введения, разовая доза, интервал введения);

- низкие дозы и концентрация в плазме и тканях;

- к сожалению, подававший большие надежды, антибиотик из класса глицилциклинов — Тигециклин (Тигаил®) не может являться реальной альтернативой при нозокомиальных ацинетобактерных пневмониях (повышение риска смертельного исхода);

- антибиотик, являющийся единственно эффективным при карбапенемоустойчивости — Колистиметат натрия в стране не зарегистрирован;

- у практического врача отсутствует возможность получения информации о **терапевтической эквивалентности** имеющихся на фармацевтическом рынке страны генериков и оригинальных средств. Такая ситуация может приводить к потере времени при использовании малоэффективного генерика и ухудшению клинической ситуации.

Заключение

Эффективная антибактериальная терапия нозокомиальной ацинетобактерной инфекции возможна при следующих условиях: эффективной работе микробиологической лаборатории стационара, использовании локальных протоколов антибактериальной терапии (по результатам исследования антибиотикорезистентности), активном привлечении клинического фармаколога, использовании реально эффективных антибактериальных средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Горбич, Ю. Л. Инфекции, вызванные Acinetobacter baumannii: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике / Ю. Л. Горбич, И. А. Карпов, О. И. Кречикова // Медицинские новости. — 2011. — № 5. — С. 31–39.
2. Тапальский, Д. В. Карбапенемрезистентные штаммы синергонной палочки — продуценты метало-бета-лактамаз: распространение в различных регионах Беларуси / Д. В. Тапальский, В. А. Осипов, Н. Н. Левшина // Современные проблемы инфекционной пато-

логии человека: сб. науч. тр. / РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. — Минск, 2010. — Вып. 3. — С. 658–662.

3. Шевченко, О. В. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий / О. В. Шевченко, М. В. Эйдельштейн, М. Н. Степанова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 211–218.

4. Antimicrobial, resistance: revisiting the «tragedy of the commons» // Bulletin of the World Health Organization. — 2010. — Vol. 88. — P. 805–806.

5. Сидоренко, С. В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С. В. Сидоренко, В. И. Тишков // Успехи биологической химии. — 2004. — Т. 44. — С. 263–306.

6. Решедько, Г. К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования / Г. К. Решедько // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 111–125.

7. Sinha, M. Mechanisms of resistance to carbapenems in meropenem-resistant Acinetobacter isolates from clinical samples / M. Sinha, H. Srinivasa // Indian. J. Med. Microbiol. — 2007. — № 25(2). — P. 121–125.

8. Molecular epidemiology of clinical Acinetobacter baumannii isolates from Europe and the U.S. using a new MLST scheme / H. Wisplinghoff [et al.] // 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2006. — Abstract C2-1428. — P. 126.

9. Abbo, S. Impact of multi-drug resistant Acinetobacter baumannii (MDR-AB) on patients clinical outcomes / S. Abbo, Y. Navon-Venezia, Y. Carmeli // 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2006. — Abstract K-1302. — P. 336.

10. Turner, P. J. MYSTIC Study Group (Europe) The activity of meropenem and comparators against Acinetobacter strains isolated from European hospitals, 1997–2000 / P. J. Turner, J. M. Greenhalgh // Clinical Microbiology & Infection. — 2003. — № 9. — P. 563.

11. Принципы диагностики и лечения А. Вауманнии-ассоциированных инфекций инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 08.04.2011. — Минск, 2011. — С. 26.

12. Клинический опыт лечения тяжелых госпитальных инфекций с применением ингибиторзащищенного цефалоспорины III поколения цефоперазона/сульбактама / Н. В. Белобородова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — № 50. — С. 33–41.

13. Suwangool, P. Treatment of nosocomial pneumonia with ceftazidime/sulbactam / P. Suwangool, S. Leelasupasri, C. Chuchotaworn // J. Infect. Dis. Antimicrob. Agents. — 1999. — № 16. — P. 60–68.

14. Munoz-Price, L. S. Acinetobacter Infection. / L. S. Munoz-Price, R. A. Weinstein // M.D.N. Engl. J. Med. — 2008. — № 358. — P. 1271–1281.

15. Mattoes, H. M. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem / H. M. Mattoes, J. L. Kuti, G. L. Drusano // Clin Ther. — 2004. — № 26 (8). — P. 1187–1198.

Поступила 19.02.2014

УДК 577.2:575:61

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ (обзор литературы)

Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Фундаментальная медицина применяет многие биологические закономерности, и в последнее время в медицинских исследованиях, активно используется молекулярно-филогенетический анализ, позволяющий установить родственные связи между различными организмами и сделать выводы об их эволюции на основании изучения изменений в структуре ДНК, РНК и белков. Полученные данные могут быть использованы при изучении этиологии, патогенеза, для диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

Ключевые слова: филогенез, филогенетика, молекулярная биология, молекулярная филогенетика, филогенетическое дерево, медицина, заболевания.

PHYLOGENETIC ASPECTS OF MOLECULAR BIOLOGY IN MEDICINE (literature review)

N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev

Gomel State Medical University

Fundamental medicine uses a plenty of biological patterns and molecular phylogenetic analysis is currently used in medical research, which makes it possible to establish relations among various organisms and draw conclu-

sions about their evolution by studying the changes in the structure of DNA, RNA and proteins. The obtained data can be used to study the etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of a disease.

Key words: phylogeny, phylogenetics, molecular biology, molecular phylogenetics, phylogenetic tree, medicine, disease.

Введение

Термин «филогенез» (от греч. *phylon* — род, вид и генез) введен немецким эволюционистом Э. Геккелем в 1866 г. для обозначения исторического развития организмов. Основная задача филогенеза — это реконструкция последовательных эволюционных преобразований организмов, установление их происхождения и родственных связей между таксонами.

Во второй половине XX в. появился самостоятельный раздел биологии, изучающий филогенез и его закономерности — филогенетика или филогенетическая систематика, которая описывает взаимоотношения между организмами, позволяет понять их происхождение на основе генетического единства. Основными принципами филогенетики являются: дивергентный характер эволюционного процесса — расхождение признаков организмов разных филогенетических линий, возникших от общего предка, и монофилия — происхождение таксона любого ранга от единственного родоначального вида на основе дивергенции или адаптивной радиации, вследствие чего ряд групп организмов может иметь одного общего предка [1].

С развитием молекулярной биологии появилось такое направление, как молекулярная филогенетика, которая получает сведения об эволюционных взаимоотношениях между организмами путем сравнения их геномов. Для установления родственных связей между организмами применяется филогенетический анализ, целью которого является изучение эволюционного порядка дивергенции генов и белков, а также восстановление эволюционных событий (мутаций) в предковых линиях этих макромолекул.

В филогенетике визуализация эволюционных взаимоотношений среди групп организмов осуществляется при помощи филогенетических деревьев — дендрограмм (в настоящее время — кладограмм), которые впервые появились в XVI в. и были предложены Ламарком в «Философии зоологии». Первое в истории науки родословное древо органического мира было создано Геккелем, в котором прослеживались принципы монофилии, дивергенции и прогрессирующего приспособления. Для построения современной дендрограммы используют данные последовательностей ДНК, РНК и белков организмов.

Современная филогенетика разрабатывает гипотезы на основе кладистической методологии. Кладистический метод (термин предложил английский биолог Дж. Гексли) используют при анализе фенотипических, генотипических и экс-

трасоматических признаков организмов для установления филогенетического родства разных систематических групп. Основное предположение кладистики заключается в том, что члены группы имеют общую эволюционную историю и поэтому они более близко относятся друг к другу, чем к другим группам организмов.

В рамках современной филогенетики, в зависимости от характера решаемых задач, выделяют следующие направления: общая филогенетика (разрабатывает теорию, понятийный аппарат, методологию и принципы филогенетических реконструкций, определяет критерии состоятельности и применимости ее методов); частная филогенетика (занимается конкретными филогенетическими исследованиями для отдельных групп организмов); сравнительная филогенетика. Также выделяют направления, связанные со спецификой накопления фактологической базы: молекулярная филогенетика; морфобиологическая филогенетика; нумерическая филогенетика (применение количественных методов) [1, 2].

Использование молекулярно-генетических методов для установления филогенетических взаимоотношений между организмами, в частности, вирусов и бактерий, и проведение филогенетического анализа их геномов является весьма перспективным направлением в медицинских исследованиях.

Цель работы

Изучение литературных данных по использованию молекулярно-филогенетических исследований в медицине.

Обсуждение

Изучение молекулярно-эволюционных процессов, происходящих в организмах, связано с молекулярной биологией и популяционной генетикой.

В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили модель двуцепочечной спирали ДНК, и поиск эволюционной истории организмов продолжился на молекулярном уровне. Молекулярная эволюция исследует: эволюцию макромолекул (изучает скорость и механизмы изменений в ДНК, РНК и белках); проводит реконструкцию эволюционной истории генов и организмов на основе изучения структуры их ДНК.

Важнейшим свойством макромолекул является их эволюционный консерватизм, который позволяет выявить отдаленное родство между давно разошедшимися в ходе эволюции организмами, а для филогенетического анализа необходимо наличие мутаций, благодаря которым можно восстановить пути эволюции. Наибольшей тенденцией к эволюционной изменчивости и накоплению в ходе эволюции мута-

ций, разрушающих исходную структуру гена, обладают менее функционально значимые участки генов (например, псевдогены).

Эволюция генома — это биологический процесс, в результате которого генетическая информация организма изменяется во времени. Скорость эволюции — это количество мутаций на 100 аминокислот молекулы определенного белка в течение 100 млн лет. Количество молекулярных замен прямо пропорционально времени, прошедшему с момента их происхождения и по ним можно судить о времени, минувшем с момента обособления двух видов, произошедших от общего предка [3, 4].

В молекулярной филогенетике была разработана гипотеза молекулярных часов (метод датирования филогенетических событий), которая утверждает, что нуклеиновым кислотам присуща практически постоянная скорость эволюционно значимых замен нуклеотидов. Гипотеза была выдвинута американскими биологами Э. Цукеркэндли и Л. Полингом, за которую они были удостоены Нобелевской премии. Согласно гипотезе, потомки общего предка в процессе эволюционной дивергенции за определенный промежуток времени накапливают в геноме определенное количество мутаций. Причем разные элементы генома, подвержены разной частоте накопления мутаций и могут быть использованы для выяснения эволюционных событий. Ход названных «часов» приблизительно равномерен и одинаков для разных молекулярных структур и в разных группах организмов. Если известна скорость накопления мутаций, то можно определить время разделения групп организмов и установить генетическое родство [3, 4].

Гипотеза молекулярных часов используется для оценки времени дивергенции видов и построения филогенетических деревьев.

В настоящее время молекулярно-генетический анализ является составной частью любого филогенетического исследования и использует следующие подходы: определение нуклеотидной последовательности отдельных генов или некодирующих участков ДНК и ее сравнение у разных организмов, что позволяет установить конкретные замены нуклеотидов в анализируемом участке ДНК в разных филогенетических линиях; поиск таксонспецифичных семейств повторяющихся последовательностей или отдельных копий известных повторов, общих для ДНК разных видов (выявление соответствия между эволюцией таксонов и появлением и распространением в геномах отдельных генетических элементов и семейств повторов); сопоставление протяженных анонимных участков генома с неизвестными функциями и часто неясной локализацией путем сканирования мутаций по всему геному, используя разные ва-

рианты ПЦР, ПДРФ (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов), молекулярную ДНК x ДНК-гибридизацию [5].

В филогенетических реконструкциях на результат филогенетического анализа организмов влияет выбор молекулярных маркеров, в качестве которых используют: митохондриальные и ядерные гены, сателлитную ДНК, РНК, короткие и длинные ретропозоны. Наиболее информативными генетическими маркерами являются: маркеры, полученные на основе рестрикционного полиморфизма ДНК или прямым секвенированием фрагментов ДНК; ПЦР-маркеры на основе полиморфизма длины продуктов амплификации или полученные с помощью праймеров с произвольной последовательностью; полиморфные маркеры с однонуклеотидными заменами; минисателлиты; микросателлиты [5–9].

В настоящее время в филогенетических исследованиях в качестве маркера наиболее популярна РНК ввиду следующих причин: рРНК консервативна, присутствует у всех организмов, выполняет одни и те же функции, имеет участки с различной степенью изменчивости, что позволяет оценить эволюционное родство; молекула рРНК имеет устойчивую вторичную структуру (наиболее изучены 5S и 16S молекул рРНК прокариот и 5S и 18S рРНК эукариот). В качестве молекулярного маркера эволюции организмов часто используется ген 18S субъединицы рибосомной РНК благодаря целому ряду особенностей: она универсальна, довольно длинная (1800 н.п.), содержит много информации для сравнительного анализа, изменения затрагивают нуклеотидную последовательность, длину и строение структурных участков молекулы. Внутри молекулы 18S рРНК имеются участки с различной степенью изменчивости, которые способны функционировать как более быстрые и более медленные молекулярные часы [6, 8].

С помощью ПЦР возможно получить большую базу данных по структуре рРНК у разных организмов. Так, например, секвенирование нуклеотидной последовательности генов вирусной РНК позволяет: определить эволюционные процессы, тенденции в перестройке популяции возбудителей инфекций, изменения поверхностных антигенов; выявить иммуногенность; идентифицировать мутации вирулентности и лекарственной устойчивости.

В последнее время филогенетический анализ приобретает прикладную значимость и становится весьма актуальным в медицинских исследованиях для установления родственных связей между штаммами микроорганизмов и позволяет изучить эволюцию современных возбудителей инфекционных заболеваний: бактерий, вирусов, паразитов.

Сравнение последовательностей ДНК разных генов у разных организмов говорит об их

эволюционных взаимоотношениях. Например, гены рРНК, гены некоторых гистонов (H4) появились рано в эволюционных преобразованиях и являются наиболее консервативными. Менее консервативны гены и белки систем, которые встречаются у определенных групп видов, например, глобины животных. На основе изучения изменений аминокислот в молекуле гемоглобина можно оценить родство человека и других представителей млекопитающих. Гемоглобин взрослого человека состоит из двух полипептидных α -цепей и двух β -цепей и присоединенных к ним групп гема. Каждая α -цепь содержит по 141 аминокислоте, а каждая β -цепь — по 146 (каждая цепь кодируется своим геном). Белки-глобины (гемоглобины крови, миоглобины тканей) и их гены найдены в основном у животных. Миоглобины и гемоглобины некоторых примитивных животных до сих пор представляют собой протомеры (отдельные субъединицы белка). Круглоротые рыбы имеют димерную структуру гемоглобинов, а большинство других позвоночных — тетрамерную структуру, состоящую из двух α -субъединиц и двух β -субъединиц ($\alpha_2\beta_2$). При выходе позвоночных животных на сушу их гемоглобин приобрел тетрамерную структуру. Ген общего предка гемоглобинов был дублирован, а его копии в ходе дивергенции дали начало двум родственным семействам: α и β . Новая функциональная структура молекулы гемоглобина в дальнейшем сохраняется у всех наземных позвоночных [10–12].

Наиболее изменчивыми являются гены и белки РНК-содержащих вирусов, которые стремительно изменяются в борьбе с иммунной системой их хозяев: вирус гриппа, ВИЧ (HIV), онкогенные ретровирусы [11, 12].

Примером наиболее быстрой молекулярной эволюции являются гены кодирующих гемагглютинины H3 вируса гриппа, который имеет РНК-геном. Это белок вирусного капсида, некоторые участки которого (антигенные детерминанты) узнаются специфическими антителами хозяина. В результате иммунное сопротивление хозяина препятствует размножению вируса. В XX в. изучены несколько локальных эпидемий и пандемий гриппа (пандемия испанки 1918–1919 гг., пандемии гонконгского гриппа и другие). Образцы большинства эпидемических штаммов вируса гриппа были собраны и сохранены в коллекциях. После 1978 г. РНК этих эпидемических штаммов были секвенированы, а позже построены филогенетические деревья [11, 12].

Филогенетический анализ показал, что все эпидемические штаммы не были прямыми потомками других эпидемических штаммов. Иначе говоря, неэпидемический вирус цирку-

лирует в каком-то «резервуаре» (локальной популяции человека, где к вирусу есть устойчивый иммунитет, или в популяции животных, которые могут быть промежуточными носителями вируса). Эпидемии возникают тогда, когда появляется новый вариант вируса, против которого нет готовых антител, то есть готового иммунитета хозяина (выработан адекватный иммунный ответ). Иммунное сопротивление хозяина размножению вируса является главным селективным фактором, действующим на вирус. Поэтому выплеск эпидемического штамма, не встречающегося иммунного сопротивления хозяина, сопровождается ускорением эволюции. Это размножение высоко адаптивно для вируса и неадаптивно для хозяина-человека. Напротив, после выработки иммунного ответа спокойное размножение вируса становится для него и хозяина нейтральным — в ожидании новых адаптивных мутаций и рекомбинаций [11, 12].

Интересны результаты при сопоставлении истории формирования видового разнообразия паразитов и их хозяев (влияние дивергенции хозяев на дивергенцию их паразитов или эволюцию патогена в организме хозяина). Моделирование регуляции генов, связанных с ответом на стресс у паразитов таксона Apicomplexa, позволяет понять процесс инфицирования клетки хозяина, что может помочь предсказать зависимость эффективности применения антибиотиков от стадии развития паразита [2, 13–15].

Филогенетический анализ позволяет провести сравнительную характеристику генетических особенностей диких и мутантных вариантов вирусов, определить эволюционные взаимосвязи между циркулирующими вирусами, исследовать историю инфекции (реконструкция места появления и распространения).

Так, непوليوмиелитные энтеровирусы (НПЭВ) являются одними из наиболее распространенных вирусных патогенов человека, вызывающих широкий спектр заболеваний различной степени тяжести. Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) в короткий промежуток времени охватывают большое количество населения на обширной территории, и проведение молекулярно-эпидемиологических исследований, направленных на изучение циркуляции возбудителей, в рамках единого мирового эпидемического пространства является актуальным. Исследование филогенетических взаимоотношений на генетическом уровне подтвердило принадлежность эпидемически значимых, доминирующих в Беларуси в период 1997–2007 гг. НПЭВ (ЕСНО 30, ЕСНО 6, Coxsackie B5, Coxsackie B4) к соответствующим серотипам вида Enterovirus B. Было доказано эволюционное родство белорусских энтеровирусных агентов с аналогичными серотипами НПЭВ, циркулирующими в других

странах мира: России, Украине, Литве, Польше, Грузии, Финляндии, Австрии, Германии, Франции, США, Корея, Китае [16, 17].

Также представляет интерес изучение полной геномной последовательности и проведение филогенетического анализа вирусов гепатитов В (HBV) и С (HCV). В настоящее время проведены исследования и имеются данные об изучении факторов, влияющих на репликацию HCV в гепатоцитах; проведен генетический анализ изолятов вирусов гепатитов HBV и HCV; изучена диагностическая и клиническая значимость генетической вариабельности S (поверхностного) гена HBV; исследована взаимосвязь мутаций HCV и эффективность противовирусной терапии при лечении интерфероном и рибавирином; проведены исследования в области генетической гетерогенности HBV генотипа S в ходе терапии ламивудином; получены данные о мутации в неструктурном гене — NS5A, HCV и ответ на терапию препаратами интерферона; изучается корреляция вариантов генотипов HBV и HCV с прогрессирующей болезнью печени (хронический гепатит и цирроз); проводится филогенетический анализ изолятов, характерных для местных популяций стран, регионов HCV; изучается роль вариантов HBV в заболевании гепатитом В; проведено исследование связи различных вариантов HBV с клиническими проявлениями; исследуются мутации резистентности к лекарственным препаратам [18–25].

Филогенетические исследования бактерий и их штаммов также представляют научный и практический интерес для медицинской бактериологии, эпидемиологии и молекулярной эпидемиологии бактериальных инфекций. Молекулярная эпидемиология изучает изменение геномов бактерий, что важно для понимания этиологии, механизмов патогенеза, течения заболевания и эффективности противомикробного лечения. Филогенетический анализ позволяет проследить эволюцию паразитических форм бактерий и их штаммов, провести реконструкцию древнего штамма, проследить путь распространения инфекции [26].

Например, молекулярно-генетическое изучение популяционной структуры микобактерий туберкулеза основано на обнаружении в ДНК микроорганизма специфических повторяющихся последовательностей — тандемных повторов. Родственные культуры возбудителя имеют совпадающее число тандемных повторов в специальных участках хромосомы, называемых MIRU — VNTR-локусами. Это позволило изучить эволюционные отношения между отдельными штаммами, входящими в генетическое семейство Beijing (штаммы этого генетического семейства являются наиболее контактнозными и легче всего приобретают устойчивость к противотуберкулезным препаратам, что

делает весьма затруднительным лечение и ухудшает прогноз заболевания), и построить филогенетическое дерево, отражающее эволюционные связи между этими штаммами. Полученные данные позволили высказать предположение о том, что генетическое семейство Beijing сформировалось в Китае (поскольку наиболее древняя его ветвь преобладает именно в Северном Китае), а затем распространялось в западном направлении, что и обеспечило «градиент» частоты его встречаемости и распространения в различных географических регионах Земли в различных этнических группах. Наиболее вероятной гипотезой, объясняющей распространение возбудителя туберкулеза в направлении с Востока на Запад, является миграция населения, произошедшая в историческом прошлом [27, 28].

Заключение

Использование данных филогенетического анализа в медицине позволяет изучать эволюцию патогенов, проводить реконструкцию генома штаммов бактерий и вирусов, отслеживать путь передачи и распространения инфекции, оценивать наличие генов, ответственных за резистентность либо патогенность возбудителей инфекционных заболеваний, что, в свою очередь, позволит обнаруживать новые генетические маркеры лекарственной устойчивости, разрабатывать новые диагностические методы для инфекционных заболеваний.

Молекулярная филогенетика позволяет по-новому взглянуть на этиологию и патогенез заболеваний: идентификация штаммов близкородственных бактерий и вирусов и их генотипов приобретает актуальность в клинической диагностике болезней, что в дальнейшем может повлиять на прогноз заболевания и выбор терапевтической тактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Татаринов, Л. П. Кладоистический анализ и филогенетика / Л. П. Татаринов // Палеонтологический журнал. — 1984. — № 3. — С. 3–16.
2. Павлинов, И. Я. О структуре филогенеза и филогенетической гипотезы / И. Я. Павлинов // Теоретические и практические проблемы изучения сообществ беспозвоночных: памяти Я. И. Старобогатова. — М.: Тов. науч. изд. КМК, 2007. — С. 81–129.
3. Hughes, D. Impact of homologous recombination on genome organization and stability / Organization of the Prokaryotic Genome / Ed. By R. L. Charlebois. — ASM: Washington, 1999. — P. 109–128.
4. Bromham, L. The modern molecular clock / L. Bromham, D. Penny // Nature Rev. — 2003. — Vol. 4, № 3. — P. 216–224.
5. Сулимова, Г. Е. ДНК-маркеры в генетических исследованиях: типы маркеров, их свойства и области применения / Г. Е. Сулимова // Успехи современной биологии. — 2004. — № 3. — С. 260–271.
6. Банникова, А. А. Молекулярные маркеры и современная филогенетика млекопитающих / А. А. Банникова // Журнал общей биологии. — 2004. — Т. 65, № 4. — С. 278–305.
7. Крамеров, Д. А. Короткие ретропозоны и их использование в филогенетических исследованиях / Д. А. Крамеров, Н. С. Васецкий // Молекулярная биология. — 2009. — Т. 43, № 5. — С. 795–806.
8. ДНК-полиморфизм гена BOLA-DRB3 у крупного рогатого скота в связи с устойчивостью и восприимчивостью к лейкозу / Г. Е. Сулимова [и др.] // Генетика. — 1995. — Т. 31, № 9. — С. 1294–1299.

9. Воронова, Н. В. Подбор молекулярно-генетических маркеров для видовой диагностики тлей и построение филогенетических систем / Н. В. Воронова, В. П. Курченко, С. В. Буга // Молекулярная биология. Труды БГУ. — 2011. — Т. 6. — С. 181–192.
10. Underhill, P. A. The phylogeography of Y chromosome binary haplotypes and the origins of modern human populations / P. A. Underhill // Human Genetics. — 2001. — Vol. 65. — P. 43–62.
11. Ратнер, А. В. Молекулярная эволюция / А. В. Ратнер // Соросовский образовательный журнал. — 1998. — № 3. — С. 41–47.
12. Ратнер, В. А. Проблемы теории молекулярной эволюции. — Новосибирск: Наука, 1985. — 260 с.
13. Павлинов, И. Я. Основания новой филогенетики / И. Я. Павлинов // Журнал общей биологии. — 2004. — Т. 65, № 4. — С. 334–366.
14. Павлинов, И. Я. Введение в современную филогенетику (кладогенетический аспект). — М.: Изд-во КМК, 2005. — 391 с.
15. Павлинов, И. Я. Филогенетическое мышление в современной биологии / И. Я. Павлинов // Журнал общей биологии. — 2007. — Т. 68, № 1. — С. 19–34.
16. Филогенетические взаимоотношения эпидемически значимых для Беларуси непوليوмиелитных энтеровирусов / Т. В. Амвросьева [и др.] // Медицинский журнал. — 2009. — № 4. — С. 7–9.
17. Prospective identification of HEV-Benteroviruses during the 2005 outbreak / A. Mirand [et al.] // J. Med. Virol. — 2006. — Vol. 78. — P. 1624–1634.
18. Adenovirus-mediated gene transfer of interferon α inhibits hepatitis C virus replication in hepatocytes / K. Suzuki [et al.] // Biochem. and Biophys. Res. Commun. — 2003. — Vol. 307, № 4. — P. 814–819.
19. De Paula Vanessa, S. Genetic analysis of hepatitis A virus isolates from Brazil / S. De Paula Vanessa [et al.] // J. Med. Virol. — 2004. — Vol. 73, № 3. — P. 378–383.
20. Weber, B. The diagnostic and clinical impact of the genetic variability of the S (surface) gene of hepatitis B virus / B. Weber // Laboratoriumsmedizin. — 2004. — Vol. 28, № 1. — P. 56–69.
21. Subtype mutations in the envelope 2 region including phosphorylation homology domain of hepatitis C virus do not predict effectiveness of antiviral therapy / J. Quer [et al.] // J. Viral Hepatitis. — 2004. — Vol. 11, № 1. — P. 45–54.
22. Polymorphisms of NS5B protein relates to early clearance of hepatitis C virus by interferon plus ribavirin / N. Kumagai [et al.] // J. Viral Hepatitis. — 2004. — Vol. 11, № 3. — P. 225–235.
23. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from Tunisian patients / A. Djebbi [et al.] // Eur. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 19, № 6. — P. 555–562.
24. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype IIb variant is correlated with progressive liver disease / H. Watanabe [et al.] // J. Gen. Virol. — 2003. — Vol. 84, № 12. — P. 3275–3289.
25. Genotype, serotype, and phylogenetic characterization of the complete genome sequence of hepatitis B virus isolates from Malawian chronic carriers of the virus / F. Sugauchi [et al.] // J. Med. Virol. — 2003. — Vol. 69, № 1. — P. 33–40.
26. Тумов, Л. П. Классификация, номенклатура и эволюция значимых для медицины бактерий / Л. П. Титов // Медицинский журнал. — 2006. — № 1. — С. 13–18.
27. Mycobacterium tuberculosis complex lipid virulence factors preserved in the 17,000-year-old skeleton of an extinct bison, Bison antiquus / O. Y. Lee [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 7. — P. 419–423.
28. First report of Mycobacterium bovis DNA in human remains from the Iron Age / G. M. Taylor [et al.] // Microbiology. — 2007. — Vol. 153, № 4. — P. 1243–1249.

Поступила 18.04.2014

УДК 618.514-001.48:[618.4+618.5-085]:618.5-089.888.61(048.8)

РАЗРЫВ МАТКИ ПРИ СПОНТАННЫХ И ИНДУЦИРОВАННЫХ РОДАХ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: ОЦЕНКА РИСКОВ

О. А. Теслова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: оценить по данным современных публикаций риск разрыва матки и успешность попытки вагинальных родов после кесарева сечения при спонтанном и индуцированном вагинальном родоразрешении пациенток с рубцом на матке.

Материал и методы. Проведен обзор и систематизация современных публикаций по проблеме разрыва оперированной матки в родах, рассчитаны шансы успешности попытки вагинальных родов при спонтанном их начале и их индукции, риски её неудач и разрыва матки.

Результаты. В статье приведены результаты исследований возможности и безопасности родоразрешения пациенток с оперированной маткой через естественные родовые пути. Установлено, что в современных условиях оказания медицинской помощи пациенткам разрыв матки происходит в 1,0–2,3 % случаев, частота успешного вагинального родоразрешения после кесарева сечения составляет 69,3–73,2 %.

Заключение. На основании проведенного исследования установлено, что шансы разрыва оперированной матки при родоразрешении через естественные родовые пути составляют 0,00006–0,00036, шансы успешности вагинального родоразрешения пациенток с рубцом на матке — 4,47–5,02. Спонтанно начавшиеся роды у пациенток с оперированной маткой имеют статистически более высокий риск неудачи завершиться через естественные родовые пути ($p < 0,0001$), однако сопряжены со значимо меньшим риском разрыва матки ($p < 0,0001$).

Ключевые слова: разрыв матки, вагинальные роды после предшествующего кесарева сечения (ВРпКС), попытка вагинальных родов после предшествующего кесарева сечения (ПВРпКС), индуцированные роды.

UTERINE RUPTURE IN SPONTANEOUS AND INDUCED LABOR AFTER CESAREAN SECTION: LITERATURE REVIEW AND ASSESSMENT OF RISKS

O. A. Teslova

Gomel State Medical University

Aim: based on the data of recent publications to assess the risk of uterine rupture and success of the trial of labor after Cesarean in spontaneous and induced vaginal delivery in patients with a uterine scar.

Material and methods. We reviewed and systematized the recent publications on the problem of operated uterine rupture and calculated the chances for successful trial of spontaneous and induced vaginal delivery, risks for its failure and uterine rupture.

Results. The article presents the possibilities and safety of vaginal delivery in patients with the operated uterus. It was found out that in modern conditions the uterine rupture occurs in 1,0–2,3 % of cases, the rate of successful vaginal birth after Cesarean section is 69,3–73,2 %.

Conclusion. The research showed that the rupture of the operated uterus during vaginal delivery is possible in 0,0006–0,00036 cases, the chances for successful vaginal delivery in patients with uterine scars are 4,47–5,02. Spontaneous labor in women with the operated uterus has a statistically higher risk of failure in natural maternal passages ($p < 0,0001$), but paired with a significantly lower risk for uterine rupture ($p < 0,0001$).

Key words: uterine rupture, trial of labor after Cesarean (TOLAC), vaginal birth after Cesarean (VBAC), labor induction.

Введение

Разрыв матки является грозным акушерским осложнением, представляющим нарушение целостности стенок матки. В настоящее время используется несколько номенклатурных определений разрыва матки, разработанных Л. С. Персианиновым (1964 г.) [1], согласно которым разрыв матки классифицируют по времени происхождения (при беременности и в родах), патогенетическому признаку (самопроизвольные и насильственные), по клиническому течению (угрожающий, начавшийся и совершившийся), по характеру повреждения (надрыв, неполный и полный разрыв) и по локализации (в дне, в теле и в нижнем сегменте матки, отрыв матки от сводов влагалища).

Классический спонтанный разрыв неизменной матки чаще происходит в процессе родового акта при преодолении плодом сопротивления родового канала (по Л. Бандлю). Клиническими проявлениями разрыва матки в большинстве случаев являются совокупность нескольких симптомов, формирующих болевой и геморрагический синдромы, диагнозы клинически узкого таза и аномалий родовой деятельности, дистресс-синдром плода, симптомокомплексы раздражения брюшины, поражения соседних органов и шока, который может носить полиэтиологичный характер.

Международная классификация болезней 10-го пересмотра представляет все разрывы матки в двух подрубриках рубрики O71 — Другие акушерские травмы: O71.0 — Разрыв матки до начала родов и O71.1 — Разрыв матки во время родов.

По данным мировой статистики, страновые различия частоты кесарева сечения составляют от 25 до 50 %, но повсеместно отмечается увеличение частоты оперативного абдоминального родоразрешения [2]. Если тренд оперативного родоразрешения сохранится, то к 2020 г. частота кесарева сечения достигнет 56,2 % [3]. В связи с этим в современных условиях оказания медицинской помощи пациенткам разрыв матки по рубцу преобладает и будет доминировать в качестве наиболее распространенной причины в структуре данной патологии во время беременности и в родах.

Выделяют следующие виды разрывов оперированной матки [4]:

1. Разрыв по рубцу после предшествующей операции кесарева сечения или гистеротомии:

— по поперечному рубцу в нижнем сегменте матки;

— после корпорального разреза.

2. Разрыв по рубцу после предшествующей миомэктомии.

3. Разрыв по рубцу после восстановления предшествующего разрыва матки.

4. Разрыв по рубцу после удаления добавочного рога матки.

5. Разрыв по рубцу после предшествующей перфорации матки.

6. Разрыв по рубцу после предшествующей метропластики.

7. Разрыв по рубцу после травматического повреждения матки.

По классическим представлениям частота разрывов матки по рубцу при спонтанном вагинальном родоразрешении после предшествующей операции кесарева сечения в нижнем сегменте матки составляет 0,5 %, после корпорального кесарева сечения — до 4,0 %. Индуцированные роды у женщин с рубцом в нижнем сегменте матки повышают риск последующего разрыва до 0,2–1,5 % [5, 6]. По последним данным, риск разрыва матки после предшествующего планового кесарева сечения составляет 0,24 % по сравнению с 0,16 % — после кесарева сечения, проведенного по экстренным показаниям в родах [7].

Частота материнской смертности при вагинальных родах после кесарева сечения (vaginal birth after Cesarean, или аббревиатура VBAC, в русскоязычном эквиваленте — ВРпКС (авт.)) составляет 0,02 % [8], частота перинатальных потерь — 0,13 % [9]. Наличие рубца на матке ассоциировано с увеличением частоты предлежания плаценты с ее истинным приращением, что, в свою очередь, повышает частоту последующей гистерэктомии, геморрагического шока и трансфузионной терапии, тромбоэмболических и инфекционных осложнений, травм органов мочеполовой системы [8]. Особенностью разрывов матки по рубцу является атипичность клинической картины и более высокая вероятность разрывов во время беременности.

Современный подход к родоразрешению женщин с рубцом на матке, провозглашенный Американским колледжем акушерства и гине-

кологии, гласит, что большинство женщин с одним кесаревым сечением в анамнезе, произведенным поперечным разрезом в нижнем сегменте матки, должны рассматриваться в качестве кандидатов для вагинального родоразрешения, и им должна быть предложена попытка вагинальных родов после предшествующей операции кесарева сечения (trial of labor after Cesarean, или аббревиатураTOLAC, в русскоязычном эквиваленте — ПВРпКС (авт.)) [10]. Тем не менее тщательное прогнозирование риска разрыва матки по рубцу должно рассматриваться в качестве неоспоримого критерия возможности вагинального родоразрешения у женщин с рубцом на матке.

Цель исследования

Оценить по данным современных публикаций риск разрыва матки и успешность попытки вагинальных родов после кесарева сечения при спонтанном и индуцированном вагинальном родоразрешении пациенток с рубцом на матке.

Материалы и методы

Проведен поиск и изучение публикаций по тематике исследования в поисковых системах Pub Med, Science Direct, Google Scholar и Cochrane Library. Поисковыми терминами явились: «разрыв матки» («uterine rupture»), «расхождение шва на матке» («uterine scar dehiscence»), «вагинальные роды/родоразрешение через естественные родовые пути после кесарева сечения» («vaginal birth/labor after Cesarean section (VBAC)»), «попытка родов после кесарева сечения» («trial of labor after cesarean (TOLAC)»). Критерием включения публикаций в исследование явилось указание авторами конечных эффектов изучаемых нами явлений. Глубина поиска составила 5 лет.

По результатам изученных публикаций рассчитаны:

1) частота (P, %) и шансы (OR) разрыва матки и соответствующие показатели успешности попытки вагинальных родов после кесарева сечения при спонтанном начале родовой деятельности и ее индукции внутри сформированных групп;

2) относительный риск (RR) разрыва матки и риск неудачной попытки ВРпКС при спонтанном начале родов по сравнению с индукцией.

Все величины приведены с 95 % достоверными интервалами (CI).

Обработка данных произведена в пакете прикладного программного обеспечения «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

Результаты и обсуждение

В современных условиях оказания медицинской помощи подходы к организации родоразрешения пациенток с рубцом на матке не отличаются принципиально от таковых при интактной матке и включают 2 основных направления: ожидание спонтанного начала родовой деятельности и индукцию родов. Публикации о спонтанно

начавшихся ВРпКС в основном являются описательными ретроспективными и основываются на изучении медицинской документации пациенток за несколько лет работы клиники.

Примером этому является проведенное V. Revicky с соавт. изучение серии случаев разрыва матки. Частота данного осложнения составила 0,03 % от всех родов, произошедших в клинике, частота разрыва матки по рубцу — 75,0 % в серии. На основании собственных наблюдений авторы отметили, что наиболее частым признаком разрыва матки по рубцу является не болевой и геморрагический синдромы, а дистресс плода. Факторами риска разрыва матки в представленной серии явились: наличие рубца на матке, паритет, разгибательные предлежания плода, узкий таз, аномалии развития матки, использование простагландинов для стимуляции родовой деятельности [11].

J. Deline с соавт. провел ретроспективное исследование исходов ВРпКС в клинике, где частота оперативного родоразрешения достаточно низка и составляет 4,0 %, а частота попытки вагинальных родов у пациенток с рубцом на матке — 100,0 %. Успешность ПВРпКС составила 95,0 %. Авторами не отмечено негативных исходов у матерей (таких как разрыв матки и материнская смертность) [12].

В исследовании A. Studsgaard с соавт. были изучены исходы для матери и ребенка при ПВРпКС и родоразрешения путем elective операции кесарева сечения по просьбе пациентки. Частота успешности вагинального родоразрешения в группе ПВРпКС составила 67,0 %, разрыв матки произошел в 1,3 % случаев. Факторами, ассоциированными с разрывом матки, явились использование эпидуральной анестезии в родах и отсутствие вагинальных родов в анамнезе [13].

В ретроспективном исследовании H. Hochler с соавт. изучены исходы ПВРпКС у многорожавших пациенток (случаи шестых и более родов в анамнезе, из которых одни закончились операцией кесарева сечения). Частота разрыва матки составила 0,3 %. Показано, что стимуляция родовой деятельности не увеличивает риск разрыва матки, однако он возрастает при вагинальных родах, следующих непосредственно за оперативным родоразрешением, и при дистотии плечиков [14].

Исходы для пациенток, имеющих в анамнезе кесарево сечение, показанием к которому явилась неудачная попытка оперативного вагинального родоразрешения, представлены в публикации N. Melamed с соавт. Ретроспективный анализ, включавший результаты изучения медицинской документации, показал, что частота успешной ПВРпКС составила 61,3 %, при этом в выборке не зарегистрировано ни

одного случая разрыва или несостоятельности рубца на матке. Успешность вагинального родоразрешения снижалась при заднем виде затылочного предлежания, затяжном течении второго периода родов, возрасте матери более 30 лет, весе плода, превышающем вес предыдущих детей [15].

Частота разрыва матки в 1,1 % случаев зафиксирована в когортном исследовании М. С. Fagerberg с соавт. Ими проведен анализ Шведского регистра пациенток с ВРпКС, у которых успешность ПВРпКС составила 69,5 %. Факторами, снижающими эффективность ПВРпКС, явились: паритет, тазовое предлежание плода и предлежание плаценты в предыдущих родах, макросомия плода и диабет матери — при настоящей беременности, а также осложнения, возникшие в процессе родоразрешения [16].

В публикации А. В. Залесного приведены результаты собственных наблюдений за пациентками с оперированной маткой и спонтанно начавшимися родами. Угрожающий разрыв матки диагностирован в 2,3 % случаев; кесарево сечение произведено в 16,7 % по причине аномалий родовой деятельности в сочетании с внутриутробной гипоксией плода [17].

Исследованием Ф. Моне с соавт. установлено, что шансы ПВРпКС повышаются с увеличением интервала между кесаревым сечением и вагинальными родами и при наличии вагинальных родов в анамнезе. В группе пациенток с ПВРпКС успешность составила 63,9 %, частота разрыва матки — 0,5 % [18].

По данным собственных исследований И. Г. Нежданова с соавт. при спонтанном начале родовой деятельности разрыв матки по рубцу развивается в 1,5 % случаев, при этом авторами отмечено, что риск разрыва выше у рожениц при сравнении с беременными [19].

Также изучены две публикации с результатами оригинальных исследований по родоразрешению пациенток с рубцом на матке, носивших наблюдательный характер.

Г. О. Ugwu с соавт. провел собственное проспективное исследование исходов попытки вагинальных родов у женщин с единственным кесаревым сечением в анамнезе, соответствовавших критериям безопасного вагинального родоразрешения пациенток с рубцом на матке. Успешность ПВРпКС составила 50 %. Авторами не зафиксировано фатальных исходов для матерей (разрыв матки, материнская смертность), а показанием к родоразрешению путем операции кесарева сечения в родах у пациенток с ПВРпКС явились неудачная попытка родов (90,2 %) и другие нефатальные акушерские показания [20].

Основной целью исследования J. M. Madi с соавт. было изучение вклада ВРпКС в перинатальную заболеваемость. Дизайн предусматривал проведение исследования «случай-контроль» ме-

жду повторнородящими женщинами с ВРпКС и пациентками с рубцом на матке, родоразрешенными повторно путем операции кесарева сечения. Частота успешности ВРпКС составила 45,6 %; отмечена 0,3 % частота разрыва матки [21].

В оригинальных исследованиях, проводимых в последние годы, в основном изучаются результаты интервенций по индукции родов у пациенток с рубцом на матке. Для этого авторы используют и сравнивают различные методики: трансцервикальное введение катетера Фолея, применение препаратов простагландинов E2 и E1 с последующей амниотомией или внутривенным введением препаратов простагландинов или окситоцина. Лишь в одном исследовании, проведенном Р. Geetha, сравнивались исходы родов у пациенток с рубцом на матке при индукции вагинальными препаратами простагландина E2 и спонтанным началом родовой деятельности. Успех ПВРпКС составил 65,2 % в группе индукции и 79,0 % в группе ВРпКС. Доминирующими показаниями к завершению родов путем операции кесарева сечения явились аномалии родовой деятельности и дистресс плода. Разрывов матки в обеих группах не было [22].

Следует отметить, что работы, посвященные изучению различных методик индукции родов у пациенток с рубцом на матке, имеют существенное отличие от наблюдательных, заключающееся в тщательном отборе пациенток, имеющих наиболее благоприятный прогноз для родоразрешения через естественные родовые пути. Соответственно, некоторые исследования остаются даже незавершенными, если достигается критическое значение реализованного риска осложнений (в данном случае — разрыва матки).

Согласно Кохрейновскому обзору М. Jozwiak и J. M. Dodd двух публикаций по результатам индукции родовой деятельности у пациенток с кесаревым сечением в анамнезе, в настоящее время не накоплено достаточного объема исследований о безопасности той или иной методики. Однако ими отмечено, что относительный риск разрыва матки в 3,0 раза выше при применении вагинальных препаратов простагландина E2 в сочетании с окситоцином и в 6,1 раза выше при применении препаратов простагландина E1 при сравнении с моно-окситоцин индукцией родов. Общая частота разрыва матки в сформированной выборке составила 3,8 %, что послужило основанием для прекращения исследований [23]. Одновременно М. Jozwiak с соавт. опубликовал результаты ретроспективного когортного исследования эффективности трансцервикального использования катетера Фолея у пациенток с кесаревым сечением в анамнезе. По данным авторов при этом способе индукции частота разрыва матки составила 4,8 %, успешность ПВРпКС — 71,0 % [24].

В оригинальном клиническом исследовании F. Ziyauddin с соавт. сформировал две группы пациенток, имеющих один рубец на матке после кесарева сечения в нижнем сегменте. В первой группе произведена индукция созревания шейки матки путем трансцервикального введения катетера Фолея и его заполнения 30 мл стерильной воды с последующей амниотомией и внутривенным введением окситоцина при достижении зрелости шейки матки. Во второй группе для индукции использовано интравагинальное введение геля с простагландином E2; повторное введение проводилось при недостаточно зрелой шейке матки, а при зрелой — амниотомия с последующим введением окситоцина внутривенно. Частота ВРпКС в первой группе составила 71,4 %, во второй — 60 %. Неудачная ПВРпКС диагностирована у 5,7 % пациенток первой и 11,4 % — второй группы. Согласно данным исследования, в выборке не было ни одного случая разрыва матки, однако отмечено, что дистресс плода развился в 15,7 % случаев, напряженность рубца диагностирована у 4,3 % пациенток, аномалии родовой деятельности — у 5,7 % [25].

Результаты индукции созревания шейки матки ретроспективно изучены группой авторов во главе с T. Schmitzgh и наблюдении за пациентками с одним неосложненным кесаревым сечением в анамнезе. Созревание шейки матки у части пациенток достигалось путем внутривенного и интрацервикального применения препаратов простагландина E2 или интрацервикального простагландина E2 и интравагинального применения препарата простагландина E1, после чего при зрелой шейке индукция родов продолжалась путем внутривенного введения раствора окситоцина; при наличии у пациентки зрелой шейки матки выжидали спонтанного начала родовой деятельности. Частота ВРпКС составила 76,3 %; кесарево сечение в родах произведено ввиду неудачной попытки индукции родов, аномальной ЧСС плода, подозрения на разрыв матки и других акушерских

показаний. Частота подтвержденного разрыва матки составила 2,5 %, из них полный разрыв произошел в 0,9 % случаев, неполный — в 1,6 %. Сопутствующие патологические состояния включали травматическое повреждение мочевого пузыря и послеродовое кровотечение. Авторами отмечено, что высокая частота удачной ПВРпКС ассоциирована со спонтанным началом родовой деятельности, для коррекции которой не потребовалось введения окситоцина [26].

J. F. Raja с соавт. разрабатывал систему прогнозирования успешности индукции ВРпКС для женщин с одним кесаревым сечением в анамнезе при индукции родов препаратами простагландина E2 с вагинальным способом применения. Оценочными признаками являлись: возраст матери, срок беременности, показания к кесареву сечению при предыдущих родах, вагинальное родоразрешение до или после предшествующего кесарева сечения, зрелость шейки матки по шкале Bishop и индекс массы тела. Частота успешной индукции составила 67,0 %; ее успешность возрастала пропорционально увеличению баллов разработанной авторами шкалы. Не отмечено ни одного случая разрыва матки в выборке [27].

Группа под руководством L. Shatz провела популяционное исследование, в котором установлено, что частота вагинальных родов при индукции у пациенток с рубцом после кесарева сечения составляет 67,4 %, а частота разрыва матки не различается у пациенток с индуцированной ПВРпКС по сравнению со спонтанно начавшимися ВРпКС [28].

На основании результатов изученных исследований установлено, что частота разрыва матки при спонтанных родах составляет 1,0 % (95 % CI 0,9–1,1 %), при индуцированных — 2,3 % (95 % CI 1,9–2,8 %), что продемонстрировано на рисунках 1 и 2. Шансы разрыва матки при выжидательной и активной тактике ведения пациенток составили OR 0,000060 (95 % CI 0,000025–0,000146) и OR 0,00036 (95 % CI 0,00012–0,00109) соответственно.

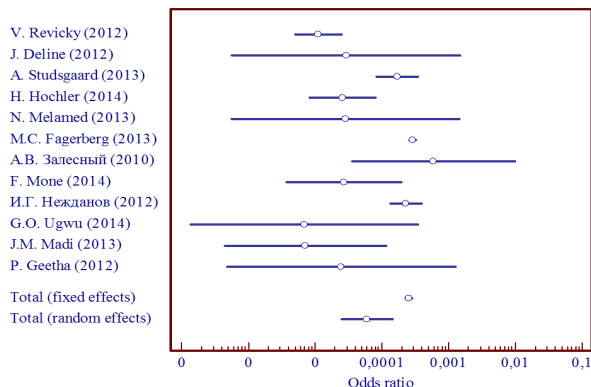


Рисунок 1 — Forest-plot диаграмма шансов разрыва матки при спонтанных вагинальных родах после кесарева сечения

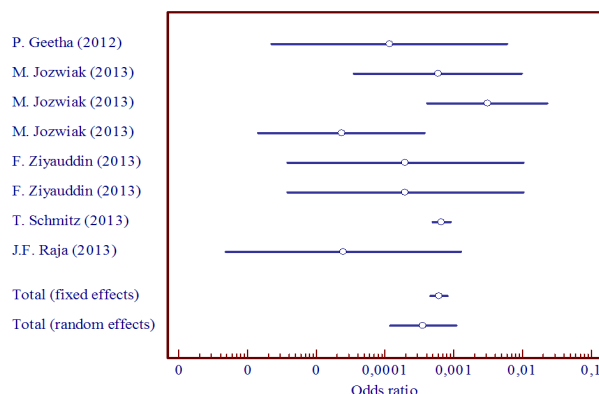


Рисунок 2 — Forest-plot диаграмма шансов разрыва матки при индуцированных вагинальных родах после кесарева сечения

Вычислены шансы успешности вагинального родоразрешения пациенток с рубцом на матке при

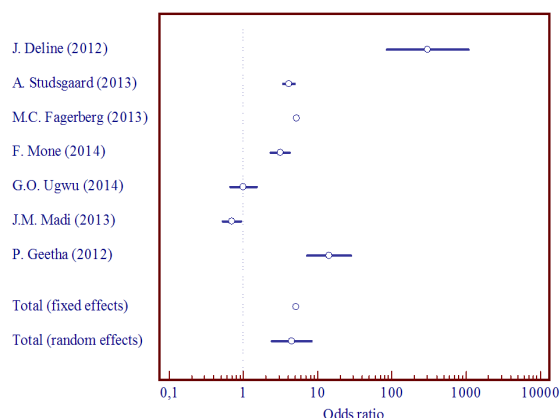


Рисунок 3 — Forest-plot диаграмма шансов успешного завершения спонтанных вагинальных родов после кесарева сечения

спонтанном начале родовой деятельности и ее индукции, что продемонстрировано на рисунках 3 и 4.

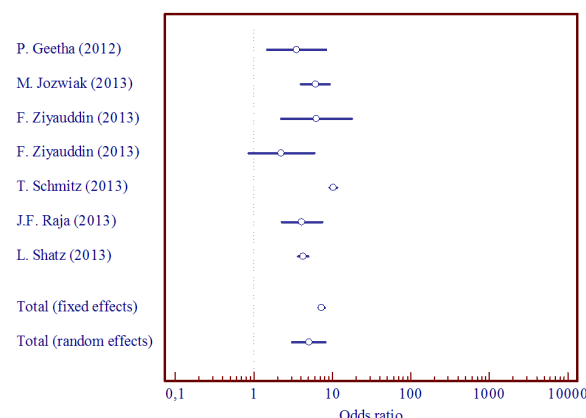


Рисунок 4 — Forest-plot диаграмма шансов успешного завершения индуцированных вагинальных родов после кесарева сечения

Средняя частота успешного вагинального родоразрешения при спонтанных родах составляет 69,3 % (95 % CI 68,9–69,6 %), при индуцированных — 73,2 % (95 % CI 72,0–74,3 %); соответствующие величины обобщенного рандомизированного отношения шансов — OR 4,47 (95 % CI 2,42–8,28) и OR 5,02 (95 % CI 3,09–8,15).

Установлено, что риск неудачной попытки вагинальных родов после кесарева сечения при спонтанном их начале в 1,15 раза выше по сравнению с индукцией, различия статистически значимы (95 % CI 1,10–1,20, $Z = 5,92$, $p < 0,0001$). Однако риск разрыва матки значимо ниже у пациенток, которым не проводилась индукция родоразрешения — RR 0,45 (95 % CI 0,36–0,56, $Z = 7,20$, $p < 0,0001$).

Заключение

На основании проведенного исследования установлено, что шансы разрыва оперированной матки при родоразрешении через естественные родовые пути составляют 0,00006–0,00036, шансы успешности вагинального родоразрешения пациенток с рубцом на матке — 4,47–5,02. Спонтанно начавшиеся роды у пациенток с оперированной маткой имеют статистически более высокий риск неудачи завершиться через естественные родовые пути ($p < 0,0001$), однако сопряжены со значимо меньшим риском развития разрыва матки ($p < 0,0001$).

Факторами, отягощающими прогноз ПВРпКС, являются: отсутствие вагинальных родов в анамнезе, аномалии родовой деятельности, осложняющие настоящие роды и требующие введения утеротонических средств, неправильные положения и предлежания плода, фетальный дистресс и возраст матери.

На основании полученных данных можно рекомендовать планировать роды у женщин с

оперированной маткой через естественные родовые пути в качестве эффективного и безопасного метода родоразрешения при условии проведения тщательного отбора пациенток и учета рисков ожидания спонтанного начала родовой деятельности или ее индукции. Вагинальное родоразрешение пациенток с рубцом на матке должно проводиться только в стационарах III–IV уровня оказания перинатальной помощи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Серов, В. Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: краткое руководство / В. Н. Серов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 256 с.
2. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/bulletin/ru/>. — Дата доступа: 10.04.2014.
3. The effect of Cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality / K. N. Solheim [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2011. — Vol. 24, Is. 11. — P. 1341–1346.
4. Williams Obstetrics: 23rd Edition / F. G. Cunningham [et al.]. — McGraw-Hill Companies. — 2009. — 1404 p.
5. Comparison of a trial of labor with an elective second Cesarean section / M. J. McMahon [et al.] // N Engl J Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 689–695.
6. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery / M. Lydon-Rochelle [et al.] // N Engl J Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 3–8.
7. Risk of maternal and neonatal complications in subsequent pregnancy after planned caesarean section in a first birth, compared with emergency Caesarean section: a nationwide comparative cohort study / N. Kok [et al.] // BJOM. — 2014. — Vol. 121, Is. 2. — P. 216–223.
8. Silver, R. M. Maternal morbidity associated with multiple repeat Cesarean deliveries. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network / R. M. Silver, M. B. Landon, D. J. Rouse // Obstet Gynecol. — 2006. — Vol. 107. — P. 1226–1232.
9. Risk of perinatal death associated with labor after previous Cesarean delivery in uncomplicated term pregnancies / G. C. Smith [et al.] // JAMA. — 2002. — Vol. 287. — P. 2684.
10. Vaginal birth after previous Cesarean delivery: ACOG Practice bulletin no. 115 // Obstet Gynecol. — 2010. — Vol. 116. — P. 450–463.
11. A case series of uterine rupture: lessons to be learned for future clinical practice / V. Revicky [et al.] // The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. — 2012. — Vol. 62, Is. 6. — P. 665–673.

12. Low primary Cesarean rate and high VBAC rate with good outcomes in an Amish birthing center / J. Deline [et al.] // *Annals of Family Medicine*. — 2012. — Vol. 10, № 6. — P. 530–537.
13. Trial of labor compared to repeat Cesarean section in women with no other risk factors than a prior cesarean delivery / A. Studsgaard [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. — 2013. — Vol. 92, Is. 11. — P. 1256–1263.
14. Safety of trial of labor after Cesarean delivery in grandmultiparous women / H. Hochler [et al.] // *Obstet Gynecol*. — 2014. — Vol. 123, Is. 2, Pt. 1. — P. 304–308.
15. Outcome of trial of labor after Cesarean section in women with past failed operative vaginal delivery / N. Melamed [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. — 2013. — Vol. 209, Is. 1. — P. 49.
16. Fagerberg, M. C. Indications for first Cesarean and delivery mode in subsequent trial of labour / M. C. Fagerberg, K. Marsal, P. Ekstrom // *Paediatr Perinat Epidemiol*. — 2013. — Vol. 27, Is. 1. — P. 72–80.
17. Залесный, А. В. Исходы родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения / А. В. Залесный // Конференция молодых специалистов медицинских учреждений Мурманской области (апрель, декабрь 2010 г., г. Мурманск): сб. матер., 2011 г., редкол.: А. Д. Рубин (пред.) и др. — Мурманск: МГОУНБ, 2011. — С. 15–20.
18. Predicting why women have elective repeat cesarean deliveries and predictors of successful vaginal birth after Cesarean / F. Mone [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. — 2014. — Article accepted. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.ijgo.org/article/S0020-7292\(14\)00124-6/fulltext](http://www.ijgo.org/article/S0020-7292(14)00124-6/fulltext). — Дата доступа: 08.04.2014.
19. Некоторые аспекты разрыва матки по рубцу после операции кесарева сечения / И. Г. Нежданов [и др.] // *Медицинский вестник северного Кавказа*. — 2012. — № 2. — С. 82–83.
20. Maternal and perinatal outcomes of delivery after a previous Cesarean section in Enugu, Southeast Nigeria: a prospective observational study / G. O. Ugwu [et al.] // *International Journal of Women's Health*. — 2014. — Vol. 6. — P. 301–305.
21. Impact of vaginal delivery after a previous Cesarean section on perinatal outcomes / J. M. Madi [et al.] // *Rev Bras Ginecol Obstet*. — 2013. — Vol. 35, Is. 11. — P. 516–522.
22. Geetha, P. Induction of labour with prostaglandin E2 vaginal gel in women with one previous Caesarean section / P. Geetha // *Middle East Fertility Society Journal*. — 2012. — Vol. 17. — P. 170–175.
23. Jozwiak, M. Methods of term labour induction for women with a previous Caesarean section (Review) / M. Jozwiak, J. M. Dodd // *The Cochrane Library*. — 2013. — Is. 3. — 24 p.
24. Cervical ripening with Foley catheter for induction of labor after Cesarean section: a cohort study / M. Jozwiak [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. — 2013. — Epub ahead of print [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.12320/abstract>; jsessionid=2D29EA7B8EC8B86A74E50B1929E901B6.f01t04. — Дата доступа: 15.04.2014.
25. Ziyauddin, F. The transcervical Foley catheter versus the vaginal prostaglandin E2 gel in the induction of labour in a previous one Caesarean section — a clinical study / F. Ziyauddin, S. Hakim, S. Beriwal // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. — 2013. — Vol. 7, Is. 1. — P. 140–143.
26. Cervical ripening with low-dose prostaglandins in planned vaginal birth after Cesarean / T. Schmitz [et al.] // *PLOS ONE*. — 2013. — Vol. 8, Is. 11. — e80903 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0080903>. — Дата доступа: 22.04.2014.
27. Raja, J. F. VBAC scoring: successful vaginal delivery in previous one Caesarean section in induced labour / J. F. Raja, K. T. Bangash, G. Mahmud // *J Pak Med Assoc*. — 2013. — Vol. 63, Is. 9. — P. 1147–1151.
28. Induction of labor after a prior Cesarean delivery: lessons from a population-based study / L. Shatz [et al.] // *J Perinat Med*. — 2013. — Vol. 41, Is. 2. — P. 171–179.

Поступила 05.05.2014

УДК 616-008.9:613.25

ОЖИРЕНИЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (лекция, часть 1)

Н. М. Турченко, С. Ю. Турченко

Гомельская областная клиническая больница
Гомельский государственный медицинский университет

Ожирение — хроническое многофакторное гетерогенное заболевание, которое характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в организме (у мужчин — не менее 20 %, у женщин — 25 % массы тела, индекс массы тела (ИМТ) более 25–30). Ожирение можно также охарактеризовать как нарушение обмена веществ у лиц с генетической предрасположенностью, приводящее к избыточному отложению жира в организме, увеличение массы тела более чем на 10 % в сравнении с физиологической нормой, оно может сопровождаться жировой дистрофией внутренних органов — сердца, печени, почек.

Ключевые слова: ожирение, факторы развития, патогенез, принципы терапии.

OBESITY: MODERN VIEW ON THE PROBLEM (lecture, part 1)

N. M. Turchenko, S. Yu. Turchenko

Gomel Regional Clinical Hospital
Gomel State Medical University

Obesity is a chronic multifactorial heterogeneous disease characterized by excessive accumulation of body fat (in men — at least 20 % and in women — 25 % of body weight, body mass index (BMI) is more than 25–30). Obesity can also be described as a metabolic disorder in individuals with genetic predisposition leading to excessive deposition of fat in the body weight, overweight being more than 10 % compared to the physiological norm, and may be accompanied by fatty degeneration of internal organs — heart, liver, kidneys.

Key words: obesity, development factors, pathogenesis, treatment principles.

Эпидемиология

Ожирение является распространенным нарушением обмена веществ и серьезной соци-

альной проблемой в экономически развитых странах. Ожирением страдают 20–30 % мужчин и 30–40 % женщин. ВОЗ рассматривает

ожирение как эпидемию: в 2008 г. в мире зарегистрировано 260 млн больных ожирением. В настоящее время, в большинстве стран Западной Европы и США ожирением (ИМТ более 30) страдает 20–25 % населения. Избыточную массу тела (ИМТ более 25) в индустриально развитых государствах, кроме Японии и Китая, имеет около половины населения. Во многих странах мира за последние 10 лет заболеваемость ожирением увеличилась в среднем в 2 раза. Эксперты ВОЗ полагают, что к 2025 г. число больных ожирением в мире составит 300 млн. человек. Отмечается рост ожирения среди детей [9, 10, 12, 14].

Социальная значимость проблемы ожирения определяется угрозой инвалидности пациентов молодого возраста и снижением общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний. К ним можно отнести сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию, дислипидемию, атеросклероз и связанные с ними заболевания, синдром ночного апноэ, гиперурикемию, подагру, репродуктивную дисфункцию, ЖКБ, остеоартриты, варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой. Снижение массы тела способствует уменьшению риска развития ИБС, мозговых инфарктов [3–6].

Этиология

Ожирение в первую очередь связано с расстройствами контроля аппетита и поддержанием массы тела. Можно выделить следующие факторы, определяющие развитие ожирения: генетические, демографические (возраст, пол, этническая принадлежность), социально-экономические (образование, профессия, семейное положение), психологические и поведенческие (питание, физическая активность, алкоголь, курение, стрессы) [1, 3, 4, 9].

Роль наследственно-конституциональной предрасположенности не вызывает сомнений: статистические данные свидетельствуют о том, что ожирение у детей худых родителей развивается примерно в 14 % случаев по сравнению с 80 %, если оба родителя имеют избыточную массу тела. Ожирение возникает не обязательно в детстве, вероятность его развития сохраняется на протяжении всей жизни [9, 11, 14].

В настоящее время найдено несколько генов, отвечающих за развитие ожирения в организме. Важное место занимают факторы внешней среды. Имеют значение некоторые физиологические состояния организма — беременность, лактация, климакс. Ожирение чаще развивается после 40 лет, преимущественно, у женщин. Низкая физическая активность или отсутствие адекватной физической нагрузки, создавая в организме избыток энергии, также способствуют увеличению массы тела [1, 2, 4, 7].

Ожирение в период наступления менопаузы

Ожирение в период наступления менопаузы наблюдается у 60 % женщин соответст-

вующего возраста. На развитие этого явления влияют различные факторы, в том числе наследственность, особенности гормонального и нейропептидного статуса и функции адренергической нервной системы. Важную роль играют половые гормоны, хотя они лишь опосредованно влияют на жировую ткань, так как в ней нет рецепторов к этим гормонам. Генетические исследования показали, что концентрация ДГЭАС (дигидроэпиандростерона сульфат) определяется фактором наследственности на 65 %, а метаболизм и клиренс ДГЭАС — на 85 %. Дигидроэпиандростерон стимулирует липолиз и подавляет активность липопротеинлипазы (ЛПЛ). При снижении уровня ДГЭА усиливается синтез жиров и увеличивается активность инсулина. После наступления менопаузы уровни ДГЭАС и ДГЭА снижаются, что запрограммировано генетически. Описано половые гормоны влияют на активность ЛПЛ — фермента, определяющего внутриклеточный запас триглицеридов. До наступления менопаузы активность ЛПЛ в жировой ткани на ягодицах и бедрах значительно выше, чем в подкожно-жировой клетчатке на животе. Это различие наблюдается в разные фазы цикла. У женщин в менопаузе таких различий не выявлено. Половые гормоны не влияют непосредственно на активность ЛПЛ в жировых клетках, поскольку плотность рецепторов к эстрогену в них очень мала. Эти гормоны действуют опосредованно через рецепторы кортикостероидов [8, 9, 10, 14].

Роль соматотропного гормона в ожирении

Отличительной особенностью жировых клеток является чрезвычайно высокая чувствительность их рецепторов почти ко всем известным гормонам. Однако гормональные изменения более явно влияют на отложение висцерального, чем подкожного жира, так как в висцеральной жировой ткани больше клеток, чем в подкожной, более высокий кровоток также увеличивает гормональное влияние [4, 5, 9].

Способствуют и противодействуют развитию ожирения два процесса — процесс липолиза и липогенеза. К регуляторам липогенеза относятся: инсулин, простагландины, вазопрессин. К регуляторам липолиза — СТГ, катехоламины, глюкагон, адренкортикотропин, гонадотропные гормоны, тиреотропные гормоны, половые гормоны, липотропины [9, 11, 12].

СТГ является важным гормоном, принимающим активное участие в липогенезе. Были показаны функциональные и ультраструктурные изменения аденогипофиза при ожирении: выявлены деструктивные и дегенеративные изменения соматотропоцитов, ведущие к снижению синтеза и выделению соматотропина. Степень выраженности нарушений находится в прямой зависимости от избыточной массы

тела. У больных с ожирением I–II степеней уровень СТГ практически не отличается от такового у здоровых людей с нормальной массой тела. При ожирении III–IV степеней исходная концентрация гормона роста значительно снижена. С нарастанием избытка массы тела, происходит не только снижение исходной концентрации гормона, но и ослабление функциональных резервов аденогипофиза [9, 11, 14].

При гипоталамическом синдроме пубертатного возраста уровень гормона повышен, что объясняет высокорослость больных. Секретия СТГ отрицательно коррелирует с возрастом, степенью ожирения. Давность гипоталамического синдрома пубертатного возраста не влияет на уровень гормонов [12, 14].

При ожирении нарушен и циркадный ритм секреции СТГ. В норме 90 % СТГ приходится на ночной период (с 21 до 8 часов), причем уровень гормона в 21 час больше, чем в 8 часов не менее чем в 5 раз. Механизм, посредством которого нарушается секреция, неизвестен. Не исключено, что изменение секреции СТГ при ожирении является следствием повышенного уровня соматомедина. Гиперинсулинемия, постоянно наблюдаемая при этом заболевании, способствует повышению концентрации соматомединов, а последние по механизму обратной связи ингибируют секрецию СТГ. Установлена тесная взаимосвязь между гормоном роста и адипоцитом посредством вырабатываемых адипоцитом посредников — свободных жирных кислот (СЖК) и лептина. При этом СЖК оказывают тормозящее, а лептин — стимулирующее влияние на продукцию СТГ [1, 2, 10, 14].

Установлено, что нормализация в течение 6 месяцев и более уровня гормона роста приводит к нормализации массы тела, нормализации соотношения жировой и мышечной ткани, восстановлению чувствительности к инсулину, снижению уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), стимуляции пролиферации остеобластов, повышению толерантности к физическим нагрузкам, увеличению массы и сократимости миокарда [6, 7, 8].

Влияние лептина на регуляцию массы тела

Лептин — гормон, близкий по своей структуре к I классу цитокинов, секретруется жировыми клетками. Синтез лептина определяется количеством потребляемой пищи. Уровень лептина снижается при голодании и повышается при переизбытке. Лептин циркулирует в крови в свободном и связанном состоянии. Содержание лептина подчиняется суточному ритму с ночным подъемом, а его секреция носит импульсный характер. Синтез этого гормона контролируется об-геном, геном ожирения [1, 7, 9].

Основные действия лептина:

✓ Повышение печеночного глюकोгенолиза и захвата глюкозы скелетными мышцами.

✓ Повышение скорости липолиза и уменьшение содержания триглицеридов в белой жировой ткани.

✓ Усиление термогенеза.

✓ Стимуляция ЦНС.

✓ Снижение содержания триглицеридов в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе без повышения НЭЖК в плазме.

По современным представлениям лептин подает сигнал гипоталамусу через активацию специфического лептинового рецептора, что проявляется уменьшением потребления пищи и увеличением расхода энергии. При этом через специфические рецепторы в гипоталамусе он подавляет синтез нейропептида Y (NPYY), продуцируемого нейронами дугообразного ядра, что приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы и расхода энергии, а также изменению обмена веществ в периферических органах и тканях. В результате ограничения потребления пищи концентрация лептина в сыворотке снижается. На уровне гипоталамуса лептин влияет на продукцию нейропептида с аноректическим действием и на уровень пептидов, стимулирующих потребление пищи. Лептин увеличивает темп липолиза в белой жировой ткани, приводя к снижению запасов ТГ, снижает содержание ТГ в печени, скелетных мышцах, поджелудочной железе. Он имеет опосредованное влияние на метаболизм глюкозы, независимо от аноректического эффекта. Внутривенное введение лептина увеличивает продукцию глюкозы и уменьшает содержание гликогена в печени. Дефицит лептина не является основной причиной развития ожирения. Напротив, у лиц, страдающих ожирением, очень часто отмечается повышенный уровень лептина, то есть в большинстве случаев ожирение обусловлено резистентностью к лептину. На взаимосвязь лептина с рецептором могут влиять глюкокортикоиды, способствуя развитию резистентности к лептину на уровне ЦНС. Резистентность может возникать и на уровне ГЭБ, обеспечивающего транспорт лептина из крови в мозг [1, 8, 9].

Не так давно была выдвинута гипотеза об участии лептина в адаптации организма к голоданию. При этом учитываются основные функции лептина: снижение расхода энергии за счет уменьшения синтеза гормонов щитовидной железы и теплообразования, мобилизация энергетических ресурсов за счет повышения продукции глюкокортикоидов и подавление репродуктивной функции. Низкий уровень лептина лежит в основе метаболических и нейроэндокринных сдвигов, характерных для нервной анорексии и лечебного голодания. У больных с кахексией по мере восстановления массы жировой ткани уровень лептина в спинномозго-

вой жидкости начинает снижаться и достигает нормальных величин задолго до того, как нормализуется масса тела. При низком уровне лептина может развиваться аменорея. Поэтому у женщин с кахексией для восстановления менструального цикла необходим лептин. Отмечено, что на фоне усиленного питания происходит повышение концентрации как лютеинизирующего гормона, так и лептина [1, 7, 8, 9].

С недавнего времени все большее значение придается эндокринной функции жировой ткани, продуцирующей множество факторов с широким спектром биологического действия, которые играют важную роль в регуляции обмена липидов и глюкозы, развитии инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. К адипоцитокинам относят лептин, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин 6 (IL-6), трансформирующий фактор роста (TGF- β), ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), ангиотензиноген, комплемент С3, адипсин, адипонектин, резистин, ацелат-стимулированный белок (ASP), металлониин. Некоторые осуществляют свое действие преимущественно ауто- и паракринными механизмами (резистин, TNF- α), другие попадают в системную циркуляцию и действуют как сигнальные молекулы в тканях, включая печень, мышцы, эндотелий, ЦНС.

Фактор некроза опухоли альфа продуцируется клетками жировой ткани, скелетных мышц и макрофагами. Установлено, что в адипоцитах TNF- α нарушает пострецепторные механизмы инсулинового ответа, подавляет экспрессию гена транспортера глюкозы (GLUT-4), оказывает отрицательное регулирующее влияние на семейство инсулинчувствительных ядерных рецепторов (PPAR), способствует повышению концентрации СЖК путем стимуляции липолиза.

Секреция адипонектина, в отличие от других адипоцитокинов, снижена при ожирении и далее уменьшается по мере прогрессирования инсулинорезистентности. Синтез и секреция адипонектина стимулируется инсулином и инсулиноподобным фактором роста -1. TNF- α выступает как ингибитор его продукции. В результате хирургического лечения морбидного ожирения плазменные концентрации адипонектина повышаются.

Ацелат-стимулированный белок (ASP) образуется при взаимодействии комплементарного фактора С и адипсина (фактор Д). Высокочувствительные связывающие рецепторы к ASP найдены в адипоцитах и фибробластах. ASP действует локально в жировой ткани, участвуя в регуляции обмена липидов в адипоцитах. Результаты генетических исследований показывают, что плазменные концентрации ASP связаны с генами, контролирующими уровни

общего холестерина, триглицеролов, ХС-ЛПНП. Уровень ASP крови повышен в зависимости от степени ожирения.

Резистин продуцируется адипоцитами и моноцитами периферической крови. У лиц с нормальной массой тела мРНК резистина не обнаруживается, при ожирении повышенная экспрессия отмечается в преадипоцитах. Возможная роль резистина — регуляция клеточной пролиферации и дифференцировки.

Эффекты этих активных протеинов в жировой ткани и общей циркуляции могут являться связующим звеном между ожирением и другими проявлениями МС [15].

Патоморфология и патогенез ожирения

Избыток жировой ткани депонируется под кожей, вокруг внутренних органов, в сальниках и во внутримышечных пространствах. У тучных лиц, судя по увеличению размеров сердца, печени, почек и массы скелетных мышц, возрастает и «тощая» масса тела. При легкой и умеренной степени ожирения наблюдается гиперплазия адипоцитов. При снижении массы тела уменьшаются только размеры, но не их число. При выраженном ожирении увеличиваются не только размеры, но и число адипоцитов. При этом происходит жировая инфильтрация внутренних органов. В сердце увеличивается количество жировой ткани вне перикарда (в области правого желудочка и верхушки сердца), между волокнами миокарда, в самих миокардиальных клетках (миокардиодистрофия). Увеличивается масса печени за счет ее жировой инфильтрации (стеатоз печени), отмечается отложение жира в воротах, капсуле печени, в междолевых пространствах, в самом гепатоците, в клетках РЭС печени и прогрессирующее снижение в ней количества гликогена. Часто обнаруживается ЖКБ, холецистит. Иногда можно наблюдать умеренную альбуминурию, высокий удельный вес мочи, выпадение солевых осадков, однако выраженные формы «жировой нефропатии» являются весьма редким исключением [1, 4, 5, 7, 8] (рисунок 1).

Важной составляющей механизмов ожирения является сама жировая ткань, которая обладает эндо-, ауто-, паракринной функциями. Вещества, вырабатываемые жировой тканью, обладают разнообразными биологическими эффектами и могут влиять на активность метаболических процессов в тканях и различных системах организма либо непосредственно, либо через нейроэндокринную систему, взаимодействуя с гормонами гипофиза, катехоламинами, инсулином.

Особенности адренергической иннервации адипоцитов могут оказывать влияние на скорость липолиза и липогенеза, определяя количество депонированных ТГ в адипоците. Жировая ткань висцеральной области обладает высокой метаболической активностью, в ней происходят процессы как липогенеза, так и

липолиза. Среди гормонов, участвующих в регуляции липолиза жировой ткани, ведущую роль играют катехоламины и инсулин: катехоламины — через взаимодействие с α - и β -адренорецепторами, инсулин — через специ-

фические рецепторы. Адипоциты висцеральной жировой ткани имеют высокую плотность β -адренорецепторов, особенно β_3 -типа, и относительно низкую плотность α -адренорецепторов и рецепторов к инсулину.



Рисунок 1 — Схема патогенеза ожирения

Коричневая жировая ткань, получившая свое название из-за бурой окраски, обусловленной высоким содержанием цитохрома и других окислительных пигментов в адипоцитах, богато снабжённая митохондриями, последнее время занимает одно из заметных мест в патогенезе как генетического, так и алиментарного ожирения. Она является одним из основных мест адаптивного и индуцированного диетой термогенеза.

Зависимость развития ожирения от нарушения характера питания прослеживается не всегда. Одни типы ожирения возникают вследствие гиперфагии или потребления избытка питательных веществ. В таких случаях ожирение развивается всегда независимо от того, состоит ли диета в основном из углеводов (овощи, фрукты), белка (животный или растительный) или жиров. При гипоталамических нарушениях или патологии других эндокринных желез ожирение развивается также независимо от состава пищи [7, 9, 14].

Другой вариант ожирения обусловлен, главным образом, особенностями диеты. Обычно такая диета содержит большое количество жиров, сладких напитков и легкоусвояемых продуктов.

Ключевые особенности системы питания могут быть обобщены следующим образом:

1. Окисление идет непрерывно, поступление питательных веществ — прерывистое.
2. Скорость окисления зависит от возраста, пола, уровня метаболизма, физической актив-

ности, гормонального статуса, пищевых привычек и окружающей температуры.

3. Потребление пищи обеспечивает организм углеводами, белками, жирами, спиртами, витаминами и микроэлементами.

4. Потребление пищи зависит от качества и способа приготовления, а также от индивидуальных вкусов.

5. В еде может отдаваться предпочтение каким-либо отдельным продуктам.

6. Углеводы могут быть запасены как гликоген или преобразованы в жиры.

7. Образование жиров из углеводов — «дорогая» энергия: процесс осуществляется в печени и жировой ткани.

8. Углеводы являются предпочтительным топливом для мозга и нервной ткани, а также используются при мышечной работе.

9. Жиры могут депонироваться или окисляться, но не могут преобразовываться в углеводы.

10. Для сохранения баланса питания, то есть стабильности массы тела, необходим баланс жиров и углеводов в диете.

11. Когда отношение жиров к углеводам увеличивается, окисление углеводов снижается, соответственно повышается окисление жиров.

12. Низкий уровень метаболизма может вызывать на увеличение массы тела в будущем.

13. Симпатическая нервная система может модулировать адаптацию к низкой углеводистой диете.

Классификация ожирения (таблица 1)

Выделяют различные варианты ожирения в зависимости от характера распределения жира, этиологии, анатомических особенностей. В связи с этим в клинической практике используют различные классификации ожирения.

По этиологическому принципу:

а. Алиментарное (преимущественно функциональное).

б. Эндокринное (функциональное).

с. Церебральное.

Выделяют 4 (I, II, III, IV) степени и 2 стадии (прогрессирующую и стабильную) заболевания.

I. Формы первичного ожирения:

1. Алиментарно-конституциональное.

2. Нейроэндокринное:

а. Гипоталамо-гипофизарное.

б. Адипозо-генитальная дистрофия (у детей и подростков).

II. Формы вторичного (симптоматического) ожирения:

1. Церебральное.

2. Эндокринное:

а. Гипотироидное.

б. Гипоовариальное.

с. Климактерическое.

д. Надпочечниковое.

С учетом результатов современных исследований предложена следующая этиологическая классификация ожирения:

III. Первичное, или эссенциальное ожирение:

А. Обычное, или простое ожирение (полигенной природы).

В. Моногенные формы ожирения:

✓ Мутация гена лептина.

✓ Мутация гена рецептора к лептину.

✓ Мутация гена POMC.

✓ Мутация гена карбоксипептидазы E.

✓ Мутация гена прогормональной кон-вертазы-1.

✓ Мутация гена PPAR γ 2.

✓ Мутация гена рецептора 4-го типа к меланокортину.

IV. Вторичное ожирение:

С. Нейроэндокринное ожирение:

✓ Гипоталамическое (опухоли, травмы, воспаления и др. поражения гипоталамуса).

✓ Синдром Кушинга.

✓ Гипотироз.

✓ Гиперинсулинизм.

✓ Синдром поликистозных яичников.

✓ Гипогенитальное.

В. Ожирение в сочетании с задержкой психического развития при генетических синдромах:

✓ Синдром Прадера-Вилли.

✓ Врожденная остеодистрофия Олбрайта.

✓ Синдром Лоренса-Муна-Бидля и Барде-Бидля.

✓ Синдром Алстрема.

✓ Синдром Берьесона-Форссмана-Леманна.

✓ Синдром Когана.

✓ Синдром Карпентера.

V. Стадии ожирения:

а. Прогрессирующее.

б. Стабильное.

Таблица 1 — Классификация избыточной массы тела и ожирения по индексу массы тела (ВОЗ, 1998)

Типы массы тела	ИМТ	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	Менее 18,5	Имеется риск других заболеваний
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	Умеренный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Повышенный
Ожирение II степени	35,0–39,9	Высокий
Ожирение III степени	= 40,0	Очень высокий

По типу отложения жировой ткани:

1. Абдоминальное (андроидное, центральное).

2. Геноидное (ягодично-бедренное).

3. Смешанное.

Алиментарно-конституциональное ожирение, как правило, носит семейный характер, развивается при нарушении режима питания, недостаточной физической активности.

Гипоталамическое ожирение возникает при повреждении гипоталамической области и сопровождается нарушениями гипоталамо-гипофизарных функций, определяющих клинические особенности заболевания.

Эндокринное ожирение является симптомом первичной патологии эндокринных

желез (гиперкортицизм, гипотироз, гипогонадизм, инсулинома).

Характер распределения жировой ткани в организме определяет риск развития сопутствующих ожирению метаболических осложнений, что необходимо принимать во внимание при обследовании пациентов с ожирением. Для диагностики ожирения у взрослых в настоящее время применяется показатель индекса массы тела. Необходимо помнить, что ИМТ не является достоверным для детей с незаконченным периодом роста, лиц старше 65 лет, спортсменов и лиц с очень развитой мускулатурой, а также беременных женщин (таблица 2).

Таблица 2 — Классификация избыточной массы тела и ожирения по содержанию жира в теле

Содержание жира	Мужчины	Женщины
Низкое	6–10 %	14–18 %
Нормальное	11–17 %	19–22 %
Избыточное	18–20 %	23–30 %
Ожирение	Более 20 %	Более 30 %

Кроме процентного содержания жира в организме важно отметить его распределение на теле. Для этих целей существует показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Для мужчин этот коэффициент должен быть менее 0,95, а для женщин менее 0,85. Величина ОТ/ОБ для мужчин более 1,0 и женщин более 0,85

свидетельствует об абдоминальном типе ожирения. Показателем клинического риска развития метаболических осложнений ожирения является также величина окружности талии. Исследования подтвердили тесную корреляцию между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии [7, 9, 11, 14] (таблица 3).

Таблица 3 — Корреляционная связь между висцеральной жировой тканью и величиной окружности талии

Повышенный риск	Высокий риск
Мужчины	
Более или равно 94 см	Более или равно 102
Женщины	
Более или равно 80 см	Более или равно 88 см

Доказано, что ОТ, равная 100 см, косвенно свидетельствует о таком объеме висцеральной жировой ткани, при котором, как правило, развиваются метаболические нарушения и значительно возрастает риск развития сахарного диабета 2 типа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шутова, В. И. Ожирение, или синдром избыточной массы тела / В. И. Шутова, Л. И. Данилова // Медицинские новости. — Минск, 2004. — № 7. — С. 41–47.
2. Аметов, А. С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, А. Л. Целиковская // Терапевт. арх. — 2001. — Т. 73, № 8. — С. 66–69.
3. Вербовая, Н. Е. Ожирение и соматотропный гормон: причинно-следственные отношения / Н. Е. Вербовая, С. В. Булгакова // Проблемы эндокринологии. — М.: Медиа Сфера, 2001. — № 3. — С. 44–47.
4. Глюкозоиндуцированный термогенез у лиц с ожирением / Н. Т. Старкова [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 4. — С. 16–18.
5. Milewicz, A. Perimenopausal obesity / A. Milewicz, B. Bidzińska, A. Sidorowicz // Gynecol Endocrinol. — 1996. — № 10(4). — P. 285–291. Review PMID: 8908531 [PubMed — indexed for MEDLINE] (проблемы эндокринологии 1998. — № 1. — С. 52–53).
6. Краснов, В. В. Масса тела больного ишемической болезнью сердца: спорные и нерешенные вопросы / В. В. Краснов // Кардиология. — 2002. — № 9. — С. 69–71.
7. Аметов, А. С. Принципы питания больных ожирением / А. С. Аметов // Диабет. Образ жизни. — М., 1997. — № 7. — С. 28–30.
8. Вознесенская, Т. Г. Ожирение и метаболизм / Т. Г. Вознесенская // Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. — 2004. — № 2. — С. 25–29.
9. Справочник по клинической фармакологии / Е. А. Холодова [и др.]; под ред. Е. А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 1998. — С. 259–277.
10. Окороков, А. Н. Лечение болезней внутренних органов / А. Н. Окороков. — Минск: Выш. шк., 1996. — Т. 2. — С. 455–472.
11. Балаболкин, М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская. — М.: Медицина, 2002. — 751 с.
12. Клиорин, А. И. Ожирение в детском возрасте / А. И. Клиорин. — Л.: Медицина, 1989. — 256 с.
13. Дедов И. И. Обучение больных ожирением (программа) / И. И. Дедов, С. А. Бутрова, Л. В. Савельева. — М., 2002. — 52 с.
14. Lavin, N. Manual of Endocrinology and Metabolism / N. Lavin. — 2nd ed. — Boston: Little, Brown and Company, 1994. — P. 38, 66, 138, 154, 357, 384, 387.
15. Данилова, Л. И. Метаболический синдром: диагностические критерии, лечебные протоколы: учеб.-метод. пособие / Л. И. Данилова, Н. В. Мурашко. — Минск: БелМАПО, 2005. — 26 с.

Поступила 15.05.2014

УДК: 612.017.2:612.013.7:611.73]:612.766.1

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И АДАПТАЦИЯ СИСТЕМ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Ю. И. Брель

Гомельский государственный медицинский университет

В настоящее время интерес к изучению изменений процессов энергообеспечения при физической нагрузке связан с использованием современных методик исследования аэробного и анаэробного метаболизма скелетных мышц, а также с высокой практической значимостью оценки энергообмена в спортивной медицине для разработки критериев коррекции тренировочного процесса и диагностики перетренированности.

Предлагаемый обзор освещает современные представления о взаимодействии и адаптации систем энергообеспечения при физических нагрузках различной интенсивности и продолжительности.

Ключевые слова: физические нагрузки, энергетический обмен, аэробный метаболизм, анаэробный метаболизм.

INTERACTION AND ADAPTATION OF ENERGY SYSTEMS OF SKELETAL MUSCLES DURING PHYSICAL EXERCISE

Yu. I. Brel

Gomel State Medical University

Nowadays, the interest to study of changes in processes of energy supply in physical exercise is associated with the use of modern methods of study of aerobic and anaerobic metabolism in skeletal muscles, and also assessment of energy interchange in sport medicine for correction of training process and diagnostics of overtraining syndrome with high practical significance. This review covers contemporary notions on interaction and adaptation of energy systems in skeletal muscles during physical exercises of different intensity and duration.

Key words: physical exercise, energy exchange, aerobic metabolism, anaerobic metabolism.

Введение

Изучение взаимодействия основных систем энергообеспечения и механизмов, обеспечивающих повышение эффективности их работы при интенсивных физических нагрузках, представляет большой теоретический и практический интерес, так как служит основой для разработки критериев оценки функционального состояния спортсменов и коррекции тренировочного процесса. В настоящее время актуальность изучения изменений процессов энергообеспечения при физической нагрузке связана с возможностью использования современных методик исследования аэробного и анаэробного метаболизма скелетных мышц. Активно изучаются анаэробные механизмы энергообеспечения мышечной работы, их относительный вклад в энергопродукцию при различных физических нагрузках. Возрастает интерес к исследованию механизмов влияния дефицита энергетических субстратов в развитии синдрома перетренированности и других нарушений функционального состояния организма спортсменов [1]. Предлагаемый обзор освещает современные представления о взаимодействии основных систем энергообеспечения и адаптации энергетического обмена при физических нагрузках различной интенсивности и продолжительности.

Источники энергии при мышечной деятельности

Энергию для мышечного сокращения дает расщепление аденозинтрифосфата (АТФ). Так как запасы АТФ в мышцах невелики и достаточны для обеспечения высокоинтенсивной работы в течение 1–2 с, для продолжения мышечного сокращения необходим ресинтез АТФ. Восстановление АТФ происходит с помощью трех различных, но тесно взаимосвязанных энергосистем: фосфагенной, гликолитической и окислительной. В зависимости от интенсивности и продолжительности выпол-

няемой физической нагрузки вклад в энергообеспечение вышеперечисленных механизмов энергопродукции существенно отличается [1].

Фосфагенная энергетическая система (система АТФ-креатинфосфат) использует для ресинтеза АТФ энергию, высвобождающуюся при расщеплении креатинфосфата (КФ). Данный путь энергообразования обеспечивает быстрое восстановление АТФ, однако запасы КФ ограничены и достаточны для удовлетворения энергетических потребностей мышц лишь в течение 3–15 с интенсивной физической нагрузки. Фосфагенная система в значительной степени определяет спортивную результативность в видах спорта с кратковременными одиночными или ограниченным числом повторных интенсивных мышечных сокращений (в частности, тяжелая атлетика, метание, прыжки и др.) [2, 3]. Ранее предполагалось, что на начальном этапе высокоинтенсивной мышечной работы ресинтез АТФ происходит исключительно за счет расщепления КФ. В настоящее время доказано, что при интенсивных физических нагрузках активация гликолиза происходит достаточно быстро и считается, что при максимальных нагрузках система АТФ-креатинфосфат доминирует в доле общей продукции АТФ в течение 5–6 с, а максимальная скорость распада КФ наблюдается на 1,3 с с последующим постепенным уменьшением [4].

Поскольку энергетическая мощность фосфагенной системы зависит от концентрации КФ, способность спортсменов к быстрому восстановлению запасов КФ важна для спортивной результативности. Исследования с использованием метода ^{31}P -магнитно-резонансной спектроскопии показали, что практически полное пополнение запасов КФ занимает 5–15 мин в зависимости от степени уменьшения его количества, выраженности метаболического ацидоза и типа мышечных волокон. [3].

Лактатная (гликолитическая) система обеспечивает медленное восстановление АТФ в анаэробных условиях за счет энергии расщепления глюкозы (выделяемой из гликогена) реакцией гликолиза с образованием молочной кислоты (лактата). Особое значение этот путь энергообразования имеет при продолжительной физической нагрузке высокой интенсивности, продолжающейся до 1–2 мин (например, при беге на средние дистанции), а также при резком увеличении мощности более длительной и менее напряженной работы (ускорения при беге на длинные дистанции) и при недостатке кислорода во время выполнения статической работы [1, 5]. Лактатная система менее эффективна по сравнению с аэробным механизмом по количеству образующейся энергии, к тому же высвобождение энергии при гликолизе ограничено вследствие ингибирования гликолитических ферментов при накоплении молочной кислоты и снижении pH, приводит к уменьшению ресинтеза АТФ [5]. Ранее считалось, что гликолиз начинается после истощения запасов КФ. В настоящее время результаты многих исследований показали, что ресинтез АТФ посредством гликолиза при интенсивной мышечной работе начинается практически немедленно после начала нагрузки и достигает максимума на 10–15 с нагрузки [5, 6].

Окислительная система обеспечивает энергией работу мышц в аэробных условиях за счет реакций окисления жиров и углеводов. Для длительной физической нагрузки (бег на длинные дистанции, лыжные гонки, велогонки и др.) данный источник энергообеспечения является ведущим. Основными субстратами для аэробного метаболизма являются мышечный гликоген (хотя вклад глюкозы плазмы крови увеличивается с продолжительностью нагрузки) и свободные жирные кислоты, получаемые из запасов триглицеридов в мышцах и жировой ткани. Относительный вклад этих двух источников зависит от интенсивности и продолжительности нагрузки и от тренированности спортсмена [7, 8]. Во время субмаксимальной нагрузки в процесс энергообеспечения первыми включаются углеводы, текущие запасы которых ограничены (у тренированных спортсменов запасов углеводов достаточно для совершения непрерывной физической нагрузки в течение 60–90 мин), а затем жиры. Наибольший вклад жирных кислот в аэробную продукцию АТФ наблюдается при интенсивности нагрузки, составляющей 60 % от максимального потребления кислорода [9].

Предполагалось, что участие белков в образовании энергии во время мышечной работы незначительно. Однако результаты последних исследований показывают, что во время физической нагрузки продолжительностью не-

сколько часов вклад белков в общий энергетический метаболизм может составлять до 10–15 %, что сопровождается разрушением белковых структур преимущественно скелетной мускулатуры и обуславливает необходимость ежедневного восполнения потери белков при регулярных занятиях спортом [5, 10].

Традиционно считалось, что в обеспечении работоспособности при высокоинтенсивных кратковременных физических нагрузках аэробная энергетическая система играет незначительную роль и включается в процесс энергообразования на 2–3 минуте от начала нагрузки. Последние исследования показали, что все системы энергообеспечения в той или иной степени задействованы при всех видах мышечной работы и аэробная система достаточно быстро реагирует на энергетические нужды при интенсивных нагрузках, хотя и не способна их обеспечить на начальных этапах нагрузки [5, 10]. Проведя анализ результатов более 30 исследований, оценивающих вклад анаэробной системы во время максимальных нагрузок, Gastin показал, что продолжительность максимальной физической нагрузки, при которой наблюдается равный вклад в энергопродукцию аэробных и анаэробных энергетических систем, находится в промежутке между 1 и 2 мин, и составляет в среднем около 75 с [10].

Методы оценки систем энергообеспечения и расхода энергии

Аэробный путь высвобождения энергии при окислении углеводов и жиров можно оценить количественно, так как есть прямая корреляция между потреблением O_2 и общей аэробной продукцией АТФ [10,11]. Использование метода непрямой калориметрии и определение дыхательного коэффициента (отношение выделенного CO_2 к поглощенному O_2), характеризующего вид окисленного субстрата (углеводы, жиры или белки), с последующим определением расхода энергии обеспечивает достаточно точную оценку аэробной энергопродукции. Ограничения использования данного метода связаны с тем, что при выполнении физического упражнения высокой интенсивности количество CO_2 , выделяемого легкими, может не соответствовать производимому в тканях, и таким образом его можно считать достаточно надежным только при выполнении упражнений умеренной интенсивности. К тому же вследствие того, что белки в организме окисляются не полностью, на основании дыхательного коэффициента невозможно точно определить величину использования белков [10].

Важным показателем мощности аэробных процессов является максимальное потребление кислорода (МПК) — предельная величина поступления в организм кислорода за 1 мин.

МПК выражается в литрах в минуту и может быть определено с помощью субмаксимальных проб (непрямой метод) и максимальных проб (прямой метод). Во время нагрузки на уровне МПК энергообеспечение организма осуществляется как аэробным, так и анаэробным путями. Поскольку анаэробное энергообеспечение ограничено, интенсивность нагрузки на уровне МПК не может поддерживаться долго (не более 5 мин). Для определения МПК прямым методом используются чаще всего велоэргометр и газоанализаторы, однако от испытуемого требуется желание выполнить работу до отказа, что не всегда достижимо. Непрямые методы определения МПК основаны на линейной зависимости МПК и ЧСС при работе определенной мощности. По мнению многих исследователей, МПК позволяет достаточно точно оценить кардиореспираторную выносливость и аэробную подготовленность, однако не является характерным показателем функциональных возможностей спортсменов при тренировке на выносливость [10, 11].

Методы количественной оценки анаэробного пути энергообеспечения менее точны по сравнению с таковыми для аэробного метаболизма. Предложены многочисленные методики, однако, поскольку анаэробная продукция АТФ является внутриклеточным процессом, это затрудняет прямую оценку достоверности существующих методов. К традиционно используемым методикам оценки анаэробного энергообеспечения относят определение величины кислородного долга, измерение концентрации лактата крови и эргометрию [5, 10].

Кислородный долг представляет собой повышенное по сравнению с состоянием покоя потребление кислорода, которое продолжается некоторое время после завершения физической нагрузки. Использование величины кислородного долга для оценки анаэробного пути энергообеспечения было основано на предположении, что объем кислорода, потребляемого после нагрузки, связан с метаболизмом лактата во время восстановительного периода [1, 5]. Bangsbo с соавт. обнаружил, что использование данного метода привело к значительной переоценке вклада анаэробной системы в энергообеспечение интенсивной мышечной работы. Выявлено несоответствие между количеством потребленного в восстановительный период кислорода и накоплением и метаболизмом лактата [12]. Было продемонстрировано, что классическое объяснение избыточного потребления кислорода слишком упрощено и сочетание целого ряда факторов, не связанных напрямую с анаэробным высвобождением энергии, обуславливает повышенную потребность в кислороде после выполнения физической работы. К числу таких факторов относят воспол-

нение запасов кислорода, содержащихся в миоглобине и гемоглобине и расходуемых при физической нагрузке, увеличение гормональной активности (в частности, концентрации адреналина и норадреналина), повышение температуры тела, учащение дыхания и общее увеличение энергозатрат, связанное с восстановлением гомеостаза. [12, 13].

Концентрацию лактата в крови часто используют как критерий оценки интенсивности физической нагрузки и как показатель, отражающий анаэробный путь высвобождения энергии при мышечной работе. В покое у здорового человека концентрация лактата составляет 1–2 ммоль/л. У хорошо тренированных на выносливость спортсменов при длительных нагрузках низкой интенсивности показатели лактата не превышают аэробного порога (2 ммоль/л). При данной интенсивности нагрузки энергообеспечение происходит полностью аэробным путем. При повышении интенсивности нагрузки к обеспечению нагрузки подключается анаэробная система, однако, если в организме сохраняется равновесие между выработкой и элиминацией молочной кислоты, концентрация лактата находится в пределах 2–4 ммоль/л. Данный диапазон интенсивности называется аэробно-анаэробной транзитной зоной. Резкое увеличение концентрации лактата в крови указывает на то, что спортсмен работает в анаэробной зоне. Граница между аэробно-анаэробной транзитной зоной и анаэробной зоной называется анаэробным порогом. Обычно концентрация лактата на уровне анаэробного порога составляет 4 ммоль/л. Лактатный тест определения анаэробного порога спортсмена, основанный на зависимости между уровнем лактата в крови и интенсивностью нагрузки, используется для оценки функционального состояния спортсмена и коррекции тренировочного процесса [14].

Однако в настоящее время гипотеза лактатного порога подвергается критике в связи с множеством противоречий и неточностью неинвазивных методов определения величины анаэробного порога. Демонстрировано, что хотя лактат крови отражает интенсивность гликолиза, он не может быть использован для точной количественной оценки продукции лактата в мышцах. В частности, было показано, что концентрация лактата в крови при физических нагрузках достоверно ниже концентрации лактата в мышцах [15, 16], а измерение концентрации лактата в крови не дает информации о скорости его образования, а лишь отражает баланс между выходом лактата в кровь и его устранением из крови [17, 18, 19]. В настоящее время отстаивание гипотезы лактатного порога продолжается, поскольку она имеет практическую ценность, позволяя оценивать

работоспособность и уровень физической подготовки спортсменов [11, 14].

Эргометрические измерения часто используются как неинвазивные непрямые методы измерения мощности всех трех систем энергообеспечения и основаны на том, что вклад систем энергообеспечения зависит от интенсивности и продолжительности работы, и в данных тестах выбирается такая продолжительность нагрузки, которая максимально увеличивает вклад одной системы энергообеспечения при минимизации участия других систем [10]. Однако особенности активации и вклада каждой энергосистемы затрудняет точную оценку энергообмена. В частности, тот факт, что гликолитический процесс, приводящий к формированию лактата, инициируется в течение первых нескольких секунд интенсивной физической нагрузки, делает невозможным различение алактаного и лактаного компонентов анаэробного метаболизма. [20]. Также необходимо учитывать, что аэробный путь вносит значительный вклад в энергообеспечение даже при максимальной нагрузке продолжительностью 30 с [10].

Применение техники биопсии мышечной ткани позволило проводить непосредственные измерения уменьшения количества АТФ и КФ и накопления лактата в исследуемой мышце и, следовательно, оценить общую анаэробную продукцию энергии организма с учетом активной мышечной массы, задействованной при определенной физической нагрузке [10]. Сложности в использовании метода связаны с вопросами репрезентативности образца мышцы и возможной недооценки участия анаэробного пути вследствие метаболических изменений, происходящих в промежутки времени между окончанием нагрузки и взятием биопсийного материала [21].

Особенности адаптации систем энергообеспечения и метаболизма к аэробным и анаэробным нагрузкам

Систематическая аэробная тренировка приводит к увеличению в тренированных мышцах запасов гликогена, что связано с активным использованием мышечного гликогена во время каждого тренировочного занятия и со стимулированием механизмов, обеспечивающих его ресинтез, а также увеличению количества триглицеридов. Механизмы, обеспечивающие повышенное содержание источников энергии у тренированного на развитие выносливости спортсмена, изучены недостаточно. Тем не менее выявлено, что после 8 недель занятий содержание триглицеридов в мышце увеличивается в 1,8 раза, а также происходит перераспределение вакуолей, содержащих триглицериды, по мышечному волокну ближе к митохондриям, что обуславливает облегчение их использования в качестве источника энергии во время физической нагрузки [11].

При тренировке на выносливость повышается активность многих мышечных ферментов, участвующих в окислении жиров, а также наблюдается увеличение количества свободных жирных кислот в крови, в результате экономятся запасы мышечного гликогена и отсрочивается возникновение утомления. Таким образом, увеличение аэробной выносливости мышц обусловлено увеличением способности образования энергии с большим акцентом на использование жиров для синтеза АТФ [1, 14].

Тренировка анаэробной направленности повышает уровень анаэробной деятельности вследствие увеличения в большей степени силовых качеств, чем повышения эффективности функционирования анаэробных систем образования энергии. Имеется небольшое количество исследований, посвященных изучению адаптационных реакций системы АТФ-креатинфосфат на кратковременную максимальную нагрузку. Продемонстрировано, что максимальные физические нагрузки спринтерского типа (продолжительностью 6 с) способствуют повышению силовых качеств, однако практически не влияют на эффективность процесса образования энергии за счет расщепления АТФ и КФ [22]. Вместе с тем в другом исследовании наблюдалось повышение активности ферментов фосфатной системы вследствие циклов тренировочных нагрузок продолжительностью 5 с [23].

Тренировка анаэробной направленности с циклами нагрузки продолжительностью 30 с повышает активность ряда ключевых гликолитических и окислительных ферментов. Показано, что активность таких гликолитических ферментов, как фосфофруктокиназа и лактатдегидрогеназа повышается на 10–25 % в результате выполнения 30-секундных циклов физической нагрузки и практически не изменяется вследствие выполнения кратковременных (6-секундных) циклов, главным образом воздействующих на систему АТФ-КФ [1, 11]. Однако оба вида нагрузок в одинаковой степени влияли на работоспособность и интенсивность утомления, что указывает на преимущественное увеличение силовых качеств, чем увеличение анаэробного образования АТФ.

Поскольку определенное количество энергии, необходимой для выполнения кратковременных нагрузок продолжительностью не менее 30 с, обеспечивается за счет окислительного метаболизма, кратковременные физические нагрузки спринтерского типа также увеличивают аэробные возможности мышцы [11, 22]. Таким образом, помимо увеличения силы, повышение эффективности мышечной деятельности и задержка возникновения утомления при тренировочных нагрузках анаэробной направленности могут быть обусловлены улучшением аэробных возможностей мышц.

Особое значение имеет изучение изменений метаболизма и энергообеспечения при возникновении синдрома перетренированности у спортсменов. Это связано с тем, что перетренированность не только приводит к снижению физической работоспособности, но и к негативному влиянию на другие системы организма, в частности, снижению иммунитета и подверженности инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей, а также с тем, что для устранения перетренированности необходимо прекращение тренировок на срок от нескольких недель до нескольких месяцев [24].

В настоящее время единственным диагностическим критерием развития перетренированности является снижение физической работоспособности спортсмена, и актуальным является разработка достаточно информативных показателей для прогнозирования возникновения данного синдрома и его диагностики на начальных этапах развития. Среди существующих в настоящее время гипотез развития перетренированности аспекты изменения метаболизма и энергообмена занимают важное место. В частности, углеводная гипотеза объясняет развитие перетренированности тем, что при утомлении возникает преходящая гипогликемия, связанная с истощением запасов гликогена мышц и печени, которая усугубляется в случае недостаточного потребления углеводов с пищей. Выявлено, что гипогликемия при физической нагрузке носит более выраженный характер у перетренированных спортсменов [25, 26], в то время как увеличение лактата может быть невысоким [27], что указывает на незначительное участие гликолиза в метаболизме скелетных мышц у таких спортсменов. Однако хотя при перетренированности спортсмены имеют более значительное снижение запасов гликогена при продолжительных нагрузках, наблюдается достаточное восстановление запасов гликогена в период между нагрузками [28]. Предполагается, что повторяющееся истощение запасов гликогена может приводить к изменению других метаболических путей, участвующих в энергообеспечении мышечной нагрузки, в частности, к увеличению окисления аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин), изменение метаболизма которых связывают с возникновением процессов утомления в центральной нервной системе [24, 29].

В настоящее время в качестве биохимических маркеров для диагностики синдрома перетренированности и оценки изменения систем энергообеспечения, помимо определения увеличения лактата крови, предлагается использовать следующие параметры: увеличение в крови концентрации мочевины, снижение глюкозы и глутамина, а также уменьшение коэффициента соотношения концентрации свободного

триптофана к концентрации аминокислот с разветвленной цепью. Однако ни один из вышеперечисленных параметров не может служить стандартом диагностики, что диктует необходимость дальнейшего изучения изменений метаболизма при развитии синдрома перетренированности [24].

Заключение

При интенсивной физической нагрузке ресинтез АТФ в мышцах происходит в анаэробных условиях за счет расщепления КФ и гликолиза, а в аэробных условиях за счет реакций окисления углеводов, жиров и белков. Анализ литературных данных демонстрирует, что все три системы энергообеспечения в той или иной степени активированы при всех видах мышечной работы, однако относительный вклад каждой из систем зависит от интенсивности и продолжительности выполняемой физической нагрузки. Показано, что хотя анаэробные механизмы в значительной степени обеспечивают ресинтез АТФ при высокоинтенсивных и кратковременных физических нагрузках, аэробная энергетическая система также играет значительную роль в обеспечении работоспособности при таких нагрузках. Существующие методы оценки систем энергообеспечения (непрямая калориметрия, определение максимального потребления кислорода) позволяют достаточно точно оценить аэробный путь высвобождения энергии. В то же время традиционно используемые методики оценки анаэробного энергообеспечения (определение величины кислородного долга, измерение концентрации лактата крови и эргометрия) являются менее точными. При адаптации к аэробным нагрузкам в тренированных мышцах происходит увеличение запасов гликогена и триглицеридов и усиление процессов окисления жиров. Тренировка анаэробной направленности повышает физическую работоспособность преимущественно вследствие развития силовых качеств. При развитии перетренированности у спортсменов наблюдается гипогликемия при незначительном увеличении лактата крови, а также усиление процессов окисления аминокислот с разветвленной цепью и последующим развитием центрального утомления.

Дальнейшее изучение взаимодействия основных систем энергообеспечения и их роли в развитии изменений функционального состояния спортсменов позволит разработать универсальные критерии оценки эффективности тренировочного процесса, обосновать необходимость назначения средств фармакологической поддержки, а также выявить информативные биохимические маркеры для диагностики патологических изменений организма при интенсивных физических нагрузках.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Солодков, А. С. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная / А. С. Солодков, Е. Б. Сологуб. — М: Олимпия Пресс, 2005. — 528 с.
2. Medbo, J. I. Effect of training on the anaerobic capacity / J. I. Medbo, S. Burgers // *Med Sci Sports Exerc.* — 1990. — Vol. 22. — P. 501–507.
3. Active and passive recovery and acid-base kinetics following multiple bouts of intense exercise to exhaustion / J. C. Siegler [et al.] // *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* — 2006. — Vol. 16. — P. 92–107.
4. Greenhaff, P. L. Interaction between aerobic and anaerobic metabolism during intense muscle contraction / P. L. Greenhaff, J. A. Timmons // *Exercise and Sport Sciences Reviews.* — 1998. — Vol. 26. — P. 1–36.
5. Interaction among skeletal muscle metabolic energy systems during intense exercise / J. S. Baker [et al.] // *J. Nutr Metab.* — 2010. — P. 3–17.
6. Metabolic response of type I and II muscle fibers during repeated bouts of maximal exercise in humans / A. Casey [et al.] // *American Journal of Physiology.* — 1996. — Vol. 271, № 1. — P. 38–43.
7. Westerblad, H. Skeletal muscle: energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability / H. Westerblad, J. D. Bruton, A. Katz // *Exp. Cell Res.* — 2010. — Vol. 18. — P. 93–99.
8. Katz, A. Regulation of glucose utilization in human skeletal muscle during moderate exercise / A. Katz, K. Sahlin, S. Broberg // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 3. — P. 411–416.
9. Sahlin, K. Energy supply and muscle fatigue in humans / K. Sahlin, M. Tonkonogi, K. Soderlund // *Acta Physiol Scand.* — 1998. — Vol. 3. — P. 261–267.
10. Gastin, P. B. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise / P. B. Gastin // *Sports Med.* — 2001. — Vol. 31, № 10. — P. 725–741.
11. Уилмор, Дж. Х. Физиология спорта и двигательной активности / Дж. Х. Уилмор, Д. Л. Костил. — Киев: Олимпийская литература, 1997. — 504 с.
12. Anaerobic energy production and O₂ deficit-debt relationship during exhaustive exercise in humans / J. Bangsbo [et al.] // *J Physiol.* — 1990. — Vol. 422. — P. 539–559.
13. Vandewalle, H. Standard anaerobic exercise tests / H. Vandewalle, G. Peres, H. Monod // *Sports Med.* — 1987. — Vol. 4. — P. 268–289.
14. Янсен, П. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость / Петер Янсен // Мурманск: Тулома, 2006. — 160 с.
15. Jacobs, I. Lactate in blood, mixed skeletal muscle and FT or ST fibres during cycle exercise in man // I. Jacobs, P. Kaiser // *Acta Physiol Scand.* — 1982. — Vol. 114. — P. 461–467.
16. Tesch, P. A. Lactate accumulation in muscle and blood during submaximal exercise // P. A. Tesch, W. L. Daniels, D. S. Sharp // *Acta Physiol Scand.* — 1982. — Vol. 114. — P. 4641–446.
17. The concept of maximal lactate steady state: a bridge between biochemistry, physiology and sport science / V. L. Billat [et al.] // *Sports Med.* — 2005. — Vol. 33. — P. 407–426.
18. Robergs, R. A. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis / R. A. Robergs, F. Ghiasvand, D. Parker // *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* — 2004. — Vol. 287. — P. 502–516.
19. Negligible direct lactate oxidation in subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria obtained from red and white rat skeletal muscle / Y. Yoshida [et al.] // *J Physiol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 705–706.
20. Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise / G. C. Gaitanos [et al.] // *J Appl Physiol.* — 1993. — Vol. 2. — P. 712–721.
21. Bangsbo, J. Quantification of anaerobic energy production during intense exercise / J. Bangsbo // *Med Sci Sports Exerc.* — 1998. — Vol. 1. — P. 47–52.
22. Adaptations in skeletal muscle following strength training / D. L. Costill [et al.] // *Journal of Applied Physiology: Respiratory Environmental Exercise Physiology.* — 1979. — Vol. 46. — P. 96–99.
23. Thorstensson, A. Enzyme activities and muscle strength after sprint training in man / A. Thorstensson, B. Sjodin, J. A. Karlsson // *Acta Physiol Scand.* — 1975. — Vol. 94. — P. 313–318.
24. Biochemical aspects of overtraining in endurance sports / C. Petibois [et al.] // *Sports Med.* — 2002. — Vol. 13. — P. 867–878.
25. Petibois, C. FT-IR spectroscopy utilization to athletes fatigability evaluation and control / C. Petibois, G. Cazorla, G. Deleris // *Med Sci Sports Exerc.* — 2000. — Vol. 32. — P. 1803–1808.
26. Snyder, A. C. Overtraining and glycogen depletion hypothesis / A. C. Snyder // *Med Sci Sports Exerc.* — 1998. — Vol. 30. — P. 1146–1150.
27. Bosquet, L. Blood lactate response to overtraining in male endurance athletes / L. Bosquet, L. Leger, P. Legros // *Eur J Appl Physiol.* — 2001. — Vol. 84. — P. 107–114.
28. Jeukendrup, A. Overtraining: what do lactate curves tell us / A. Jeukendrup, M. Hesselink // *Br J Sports Med.* — 1994. — Vol. 28. — P. 239–240.
29. Lehmann, M. Overtraining in endurance athlete / M. Lehmann, C. Foster, J. Keul // *Med Sci Sports Exerc.* — 1993. — Vol. 25. — P. 854–862.

Поступила 16.05.2014

УДК 616-018.2-007.17:612.014.2

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕНОЗНОГО РУСЛА ГОЛЕНИ
(обзор литературы)

С. А. Семеняго, В. Н. Жданович

Гомельский государственный медицинский университет

В ходе детального анализа отечественных и зарубежных литературных источников проведено структурирование венозной системы голени с описанием вариантов строения некоторых отделов. Также даны понятия коммуникантных и перфорантных вен, венозных синусов голени с указанием их значения для клиницистов. Описаны наиболее значимые коммуниканты и перфоранты и приведены данные по их локализации.

Ключевые слова: венозная система, перфоранты, коммуниканты, варикозное расширение вен.

ANATOMIC FEATURES OF VENOUS SYSTEM OF THE LOWER LEG
(literature review)

S. A. Semeniago, V. N. Zhdanovich

Gomel State Medical University

The review gives a detailed analysis of national and foreign publications and describes the structure and variations of the venous system of the lower leg. It also gives notions and clinical importance of communicating and perforating veins and venous sinuses of the lower leg. The most significant communicating and perforating veins and their localization were described.

Key words: venous system, perforating veins, communicating veins, varicose veins.

Введение

На сегодняшний день среди сосудистой патологии заболевания вен нижних конечностей занимают особое место. Среди населения развитых стран достаточно высок процент пациентов с варикозным расширением вен. Если коснуться данных по Российской Федерации, то проводившееся в 2004 г. исследование среди трудоспособного населения г. Москвы показало, что 50 % мужчин и 67 % женщин страдают хроническими заболеваниями вен нижних конечностей [1]. Исследования, проводившиеся позже в других регионах, только подтверждают эти цифры. Так, например, на Камчатке у 67,5 % женщин и 41,3 % мужчин имеется хроническая венозная патология [2]. При этом наиболее опасным осложнением, которое может развиваться при данной патологии, является тромбоз. На фоне воспаления венозной стенки происходит образование тромбов, что, в свою очередь, приводит к закупорке просвета сосуда с развитием флеботромбоза [3, 4]. Наибольшую опасность представляет отрыв такого тромба и его перемещение по системе нижней полой вены, что может привести к тромбозу легочной артерии. Для радикального лечения хронической венозной патологии используются различные хирургические методы. Консервативная терапия не даёт излечения, однако смягчает общую картину и применяется в комплексе с хирургическим лечением при подготовке пациентов к операции и их скорейшей реабилитации в послеоперационном периоде. Большинство хирургических методов лечения основано либо на удалении варикозно измененной вены (венэктомия), либо на устранении просвета сосуда (лазерная и радиочастотная коагуляция, склеротерапия). Однако при недостаточном ориентировании в анатомии венозного русла существует риск выполнения оперативного вмешательства не в полном объеме, что в дальнейшем может привести к рецидиву заболевания [5]. Высокая степень индивидуальной вариабельности венозной системы нижних конечностей значительно усугубляет данный аспект. В свете вышеизложенных фактов изучение венозного русла нижних конечностей представляется актуальным вопросом.

Венозное русло нижней конечности подразделяется на две системы: поверхностную и глубокую, а также соединяющие их вены-перфоранты (прямые и не прямые) и коммуниканты [6, 7]. Вены поверхностной системы располагаются над собственной фасцией, покрывающей мышцы, в то время как вены глубокой системы расположены под собственной фасцией, могут проходить между мышцами в различных топографических образованиях, и сопровождают одноименные артерии. Вены,

соединяющие поверхностную и глубокую венозные системы и проходящие сквозь собственную фасцию, называются перфорантами. Различают прямые и не прямые перфоранты. Прямые непосредственно соединяют поверхностную и глубокую вены, проходя сквозь разделяющую их собственную фасцию, не прямые — вены разных систем опосредованно через мышечные притоки глубоких вен. Также отдельно выделяют коммуникантные вены, которые связывают вены только одной системы (либо поверхностной, либо глубокой); собственную фасцию они не прободают [8, 9].

Перфорантные вены содержат клапаны, препятствующие венозному сбросу из глубокой венозной системы в поверхностную. Нарушение данных гемодинамических процессов играет одну из ключевых ролей в патогенезе хронической венозной патологии, что делает вены-перфоранты важнейшим объектом изучения. Ведущая роль в этиопатогенезе отводится перфорантам голени, в связи с чем целесообразным представляется изучение венозной системы данной топографической области [10].

Глубокая венозная система голени представлена передними и задними большеберцовыми венами — vv. tibiales anteriores et posteriores, которые сливаясь образуют подколенную вену — v. poplitea, а также малоберцовыми — vv. fibulares (peroneae) и суральными — vv. surales венами. Вышеперечисленные вены сопровождают одноименные артерии в количестве венозных стволов от 2-х до 4-х [11]. Задние большеберцовые вены формируются при слиянии медиальных и латеральных подошвенных вен и начинаются позади медиальной лодыжки в лодыжковом канале. Перейдя на заднюю поверхность голени, данные вены уходят в голено-подколенный (Груберов) канал, где входят в состав основного сосудисто-нервного пучка этой области. Передние большеберцовые вены формируются при слиянии тыльных вен стопы, далее переходят на переднюю поверхность голени и в верхней ее трети прободают межкостную мембрану, уходя в Груберов канал и сливаясь там с задними большеберцовыми венами [12, 13]. При слиянии вышеописанные вены образуют подколенную вену, которая, выходя из голено-подколенного канала, располагается в подколенной ямке. Выделяют три варианта формирования ствола подколенной вены: в центре подколенной ямки выше суставной щели, в подколенной ямке ниже суставной щели, в верхней трети голени [14].

Малоберцовые вены формируются из латеральных подошвенных вен позади латеральной лодыжки, далее направляются в нижний мышечно-малоберцовый канал, откуда попадают в Груберов канал, где в верхней трети го-

лени впадают в задние большеберцовые вены. Малоберцовые и задние большеберцовые вены на всем протяжении анастомозируют между собой посредством большого количества коммуникант, крупнейшей из которых является ветвь, расположенная на 4–6 см выше суставной щели голеностопного сустава [15].

Суральные вены являются мышечными венами икроножной и камбаловидной мышц, однако из-за большого диаметра и значительной степени связи с поверхностной венозной системой голени представляют большой интерес с клинической точки зрения, так как играют существенную роль в патогенезе хронической венозной патологии. Ряд авторов [16] предложил для этих сосудов термин «венозные синусы голени». Различают венозные синусы медиальной головки икроножной мышцы, латеральной головки икроножной мышцы, камбаловидной мышцы. Синусы медиальной головки икроножной мышцы формируются за счёт слияния в верхней трети голени 4–5 венозных стволов в медиальную икроножную вену, которая далее направляется в подколенную ямку, где впадает в подколенную вену. Синусы латеральной головки икроножной мышцы образуются в средней трети голени 2–3 стволами, которые, сливаясь, формируют латеральную икроножную вену, впадающую либо в подколенную, либо в задние большеберцовые вены. Синусы камбаловидной мышцы отличаются значительной вариабельностью: выделяют магистральную (2–4 венозных ствола), сетевидную (8–12 стволов) и промежуточную формы. Синусы камбаловидной мышцы в верхней ее трети формируют 2–4 коротких венозных ствола, которые впадают в задние большеберцовые и малоберцовые вены или, очень редко, в подколенную вену [17].

Поверхностная венозная система голени представлена большой и малой подкожными венами — *vv. saphenae magna et parva*. Большая подкожная вена формируется из тыльной венозной сети стопы и проходит спереди от медиальной лодыжки на голень, где располагается по медиальному краю большеберцовой кости. Далее вена переходит на передне-медиальную поверхность бедра, где на 2–5 см ниже паховой связки прободает поверхностный листок широкой фасции бедра и впадает в бедренную вену. На голени большая подкожная вена принимает большое количество притоков, среди которых наиболее постоянным и важным является вена Леонардо. Вена Леонардо, или задняя арочная вена — это медиальный приток, который располагается кзади и параллельно большой подкожной вене. В нее впадает большая часть медиальной группы перфорантов голени, в связи с чем она в большой степени подвержена ва-

рикозным изменениям при хронической венозной недостаточности [18].

Малая подкожная вена формируется из латеральной части тыльной венозной сети стопы и переходит на заднюю поверхность голени позади латеральной лодыжки. Сначала вена проходит по латеральному краю Ахиллова сухожилия, затем выходит на середину задней области голени, где располагается в расщеплении собственной фасции голени (канал Пирогова). Далее вена проходит под собственной фасцией между головками икроножной мышцы и в 25 % случаев впадает в подколенную вену, формируя сафено-поплитеальное соустье [19]. В остальных случаях малая подкожная вена продолжается выше как бедренное продолжение (бедренно-подколенная вена) или вена Джиакомини и может быть как связана с подколенной веной при помощи анастомозов, так и не связана [19, 20]. Веной Джиакомини называют комплекс двух вен: бедренного продолжения малой подкожной вены и соединяющейся с ней задней вены, огибающей бедренную кость. Этот комплекс чаще всего впадает в большую подкожную вену в средней трети бедра и может быть источником патологического венозного рефлюкса из несостоятельных вен системы большой подкожной вены в малую подкожную вену, что приведет к варикозному расширению последней [21]. Также, при изначальном варикозе малой подкожной вены возможно вовлечение в патологический процесс вены Джиакомини и большой подкожной вены. Пренебрежение данным фактом при хирургическом лечении варикозной болезни, как правило, приводит к рецидивам.

Область голени имеет развитую систему перфорантных вен, в которой выделяют четыре основные группы: медиальную, латеральную, переднюю и заднюю. Медиальная группа перфорантных вен играет ведущую роль в этиопатогенезе хронической венозной патологии [22]. В данной группе выделяют задние большеберцовые и паратибиальные перфоранты. Задние большеберцовые или перфоранты Коккета расположены в средней и нижней трети задней области голени в ее медиальной части. Обычно различают три перфоранта, которые соединяют вену Леонардо и задние большеберцовые вены. Их локализация определяется по отношению к медиальной лодыжке или пятке: первый перфорант — на расстоянии 6–7 см от пятки, второй — 13 см, третий — 18 см. Среди паратибиальных перфорант выделяют перфорантные вены Шермана и Бойда. Перфорант Шермана расположен на границе средней и верхней трети голени выше перфорантов Коккета (около 24 см от пятки) и соединяет вену Леонардо с глубокими малоберцовыми венами.

Перфорант Бойда располагается в верхней трети голени выше перфоранта Шермана (примерно на 10 см ниже коленного сустава) и соединяет большую подкожную вену с задними большеберцовыми венами.

Латеральная группа перфорантных вен представлена 3–4 перфорантами, которые соединяют латерально расположенные подкожные вены с малоберцовыми венами.

Передняя группа перфорантных вен соединяет передние притоки большой подкожной вены и передние большеберцовые вены.

Задняя группа перфорантных вен представлена непрямыми перфорантами, которые соединяют малую подкожную вену с суральными венами. Среди них различают медиальные и латеральные икроножные перфоранты, которые соединяют малую подкожную вену с синусами медиальной и латеральной головок икроножной мышцы соответственно. Отдельно выделяют перфорант Мэя — перфорантную вену, соединяющую малую подкожную вену с синусами камбаловидной мышцы. Также имеется перфорант Басси, который проходит вблизи Ахиллова сухожилия и соединяет малую подкожную вену с малоберцовыми венами.

Заключение

Венозное русло голени характеризуется высокой степенью индивидуальной изменчивости и представлено двумя системами сосудов, обширно связанных между собой как межсистемными (перфоранты), так и внутрисистемными (коммуниканты) анастомозами. Широкая сеть анастомозов между поверхностной и глубокой системами, а также наличие венозных синусов голени способствуют эффективному оттоку крови от нижней конечности. Нарушение механизмов венозного сброса по перфорантам и коммуникантам приводит к развитию, усугублению и распространению процессов хронической венозной патологии. Знание особенностей венозного русла голени и нижней конечности в целом, четкое ориентирование в вопросах анатомии и топографии данных сосудов позволяет адекватно оценить степень распространенности патологического процесса и определить достаточный объем

оперативного вмешательства, что, в свою очередь, позволит избежать рецидивов заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кириенко, А. И. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий г. Москвы. Результаты эпидемиологического исследования / А. И. Кириенко, В. Ю. Богачёв, С. Г. Гаврилов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 77.
2. Мазайшвили, К. В. Распространенность хронических заболеваний вен нижних конечностей в Петропавловске-Камчатском / К. В. Мазайшвили, В. И. Чен // *Флебология*. — 2008. — Т. 2, № 4. — С. 52–54.
3. Грицюк, А. И. Клиническая ангиология / А. И. Грицюк. — Киев: Здоровье, 1988. — 456 с.
4. Гришин, И. Н. Варикоз и варикозная болезнь нижних конечностей / И. Н. Гришин, В. Н. Подгайский, И. С. Старосветская. — Минск: Выш. шк., 2005. — 253 с.
5. Stuart, W. P. Saphenous surgery does not correct perforator incompetence in the presence of deep venous reflux / W. P. Stuart, D. J. Adam, P. L. Allan // *General Vascular Surgery*. — 1998. — № 28. — P. 834–838.
6. Флебология: Руководство для врачей / Под ред. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
7. Константинова, Г. Д. Флебология / Г. Д. Константинова, А. Р. Зубарев, Е. Г. Градусов. — М.: Видар-М, 2000. — 160 с.
8. Крылова, Н. В. Анатомия венозной системы (в схемах и рисунках) / Н. В. Крылова, Н. И. Волосок. — М.: МИА, 2006. — 112 с.
9. Жерко, О. М. Ультразвуковая диагностика патологии сосудов: практическое руководство для врачей / О. М. Жерко. — Мн.: ФУАинформ, 2012. — 438 с.
10. Аскерханов, Р. П. Хирургия периферических вен / Р. П. Аскерханов. — Махачкала, 1973. — 390 с.
11. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека. Учение о внутренностях и сосудах / Р. Д. Синельников. — М.: Медицина, 1979. — Т. 2. — 472 с.
12. Большаков, О. П. Оперативная хирургия и топографическая анатомия: учебник / О. П. Большаков, Г. М. Семенов. — СПб: Питер, 2004. — 1184 с.
13. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / Под ред. В. В. Кованова. — М.: Медицина, 1978. — 416 с.
14. Введенский, А. Н. Посттромботическая болезнь / А. Н. Введенский. — М.: Медицина, 1986. — 240 с.
15. Островерхов, Г. Е. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / Г. Е. Островерхов, Ю. М. Бомаш, Д. Н. Лубоцкий. — Курск: АП «Курск»; Москва: АОЗТ «Литера», 1995. — 720 с.
16. Dodd, H. A. Pathology and surgery of the veins of the lower limb / H. A. Dodd, F. V. Cockett. — Edinburgh, 1956. — 355 p.
17. Анатомо-физиологические особенности мышечно-венозных синусов голени / Ю. Л. Шевченко [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 43–48.
18. Топографическая анатомия и оперативная хирургия / Под ред. Р. М. Лопухина. — М.: ГЭОТАР-мед, 2001. — Т. 1. — 832 с.
19. Chaurasia, B. D. Human Anatomy: Regional and Applied / B. D. Chaurasia. — New Delhi: CBS Publishers and Distributors, 2003. — Vol. 2: Lower Limb and Abdomen. — 374 p.
20. Keen, G. Operative Surgery and Management / G. Keen. — Bristol: Wright PSG, 1981. — 860 p.
21. Moore, K. L. Clinically Oriented Anatomy / K. L. Moore, A. F. Dalley, A. M. R. Agur. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. — 1134 p.
22. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. В. П. Куликова. — М.: ООО «СТРОМ», 2007. — 512 с.

Поступила 27.06.2014

УДК 616.345-006.6-07(048)

СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (обзор литературы)

А. Д. Борсук

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

Колоректальный рак занимает второе место по смертности от злокачественных новообразований. Чаще всего он возникает из аденом толстой кишки, реже — у пациентов с генетически детерминированными синдромами полипоза или воспалительными заболеваниями кишки. В статье изложены современные подходы к

скринингу — обследованию бессимптомных мужчин и женщин, у которых имеется высокая вероятность наличия аденоматозных полипов или колоректального рака.

Ключевые слова: полип, аденома, колоректальный рак, скрининг.

COLORECTAL CANCER SCREENING (literature review)

A. D. Borsuk

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Colorectal cancer is the second most common cause of death from malignant neoplasm. Most cases of colorectal cancer are caused by sporadic adenoma, and few cases develop in patients with genetically determined polyposis syndromes or inflammatory bowel disease.

The article covers modern approaches to screening, testing of asymptomatic men and women who are likely to have adenomatous polyps or colorectal cancer.

Key words: polypus, adenoma, colorectal cancer, screening.

Введение

Колоректальный рак (КРР) является вторым из наиболее распространенных форм рака. Ежегодная заболеваемость КРР достигает 1 миллиона случаев, а ежегодная смертность превышает 500 тыс. Чаще всего он регистрируется в Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и в различных регионах Европы. По прогнозам, абсолютное число случаев КРР в мире в следующие два десятилетия увеличится в результате роста населения в целом и его постарения. Высокие показатели заболеваемости и смертности и тот факт, что подавляющее большинство пациентов с КРР не предъявляют жалоб до тех пор, пока болезнь не достигнет сложно курабельных стадий, обуславливают необходимость поиска путей его профилактики, тем более что этиология КРР предоставляет возможность проведения вторичной профилактики. У большинства лиц КРР развивается из аденоматозных полипов, в связи с чем обнаружение и удаление последних позволяет предотвратить развитие рака. Кроме того, смертность от КРР может быть снижена при обнаружении его на ранних и потенциально излечимых стадиях [1].

Одним из способов раннего выявления и профилактики КРР являются программы скрининга бессимптомных лиц, у которых существует высокая вероятность наличия аденоматозных полипов или рака [2–5]. Скрининг КРР соответствует критериям скрининга населения, определенным Уилсон и Янгнером еще в 1968 г. [6]. Скрининг занимает место в общей программе, которая включает первичную профилактику (диету, определенный образ жизни), своевременное выполнение ректороманоскопии и (или) колоноскопии у лиц с положительным результатом скрининга (если это соответствует уровню программы скрининга) и своевременное лечение (эндоскопическая полипэктомия, хирургическое вмешательство).

Скрининг КРР — мероприятие сложное, с различными вариантами его организации, предъявляющее определенные требования к пациентам (сбор образцов кала для определения в них скрытой крови, подготовка к проведению колоноскопии и пр.). Для того, чтобы вся программа скрининга оказалась успешной, должен быть выполнен последовательный ряд мероприятий: определение группы риска, консультация пациента специалистом и получение от него разъяснений о необходимости и условиях проведения скрининга, согласие пациента на участие в программе, проведение исследований, своевременная диагностика, своевременное лечение, проведение последующего динамического наблюдения. Если хотя бы одно из них не состоится или будет выполнено на недостаточном уровне, скрининг может оказаться неудачным.

Скрининговые тесты

КРР может служить источником выделения крови и других компонентов, которые могут быть определены в каловых массах задолго до появления клинических симптомов болезни. Это позволяет провести скрининг по раннему выявлению КРР у бессимптомных лиц. Для этих целей применяются тесты, определяющие скрытую кровь в каловых массах — гваяковый и иммунохимический либо ДНК из ткани опухоли. Гваяковый и иммунохимический — наиболее часто используемые скрининговые тесты во всем мире, поскольку они просты, неинвазивны и относительно дешевы. Первый позволяет обнаружить любую кровь в стуле, в то время как иммунохимический является специфичным для человеческого гемоглобина.

Гваяковый тест

Гваяковый тест позволяет определить скрытую кровь за счет пероксидазной активности гема. В случае получения положительного результата теста необходимо выполнение колоноскопии.

Чувствительность теста зависит от нескольких факторов: опыта лаборанта, фирмы-производителя, количества собранных образцов. Она возрастает при добавлении в тест воды перед его проведением (регидратированный тест). Употребление в пищу красного мяса приводит к ложноположительным, а прием витамина С вследствие блокирования пероксидазной реакции — к ложноотрицательным результатам. Чувствительность гваяковой пробы ограничена и при КРР колеблется от 13 до 64 %, а для прогрессирующих аденом — от 11 до 41 % (прогрессирующими считают тубулярные аденомы размером от 1 см и больше, аденомы любого размера с ворсинчатым компонентом, аденомы с дисплазией высокой степени или раком). Специфичность пробы при КРР составляет 91–95 % [7–9]. Скрининг нерегидратированным гваяковым тестом показал низкий уровень положительных результатов (0,8–3,8 %), а положительная прогностическая ценность для КРР составила 5,0–18,7 %. Скрининг регидратированным тестом приводит к увеличению положительных результатов до 1,7–15,4 %, а положительная прогностическая ценность по сравнению с негидратированным снижается до 0,9–6,1 % [7].

Поскольку кровотечения при КРР могут носить интермиттирующий характер, рекомендуется неоднократное проведение гваякового теста с периодичностью один раз в 1–2 года. В связи с этим одной из проблем проведения скрининга с использованием гваякового теста является согласие и активность участия обследуемых лиц в проведении повторных исследований в течение многих лет. Сообщается, что количество пациентов, полностью прошедших первый этап скрининга гваяковым тестом, составил 53–67 %, принявших участие в одном из этапов скрининга — 60–78 %, во всех этапах скрининга — 38–60 % в программе общей продолжительностью десять лет [7, 10].

По данным исследований, использование гваякового теста для скрининга КРР за десятилетний период позволило документально снизить смертность от данного заболевания [7, 10]. По результатам четырех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в группах, в которых проводился скрининг с выполнением тестов на скрытую кровь, смертность от КРР снизилась на 13–33 % по сравнению с группами, в которых такой скрининг не проводился. Объединенные результаты исследований, в которых использовался скрининг с годичным и двухгодичным интервалом, свидетельствуют, что показатель смертности от КРР снизился приблизительно на 16 %. В исследованиях, в которых использовался скрининг только с двухгодичным интервалом, показатель смертности от КРР снизился на 15 %, из чего можно сделать вывод, что достаточно скрининга с двухгодичным интерва-

лом [7]. Снижение заболеваемости КРР наблюдалось только в одном РКИ. Однако этот результат в значительной степени объяснялся выполнением тотальной колоноскопии с удалением всех полипов, обнаруженных во время исследования. Остальные три РКИ сообщили об отсутствии значимого сокращения заболеваемости КРР.

Иммунохимический тест

Иммунохимический тест обнаруживает в кале гемоглобин человека, в связи с чем при скрининге КРР является более предпочтительным, чем гваяковый. В то время как гваяковый тест допускает проведение только качественной оценки наличия или отсутствия крови в кале, иммунохимический позволяет провести количественное измерение гемоглобина. Это дает возможность проводить избирательный отбор пациентов для следующих этапов скрининга, в частности, для колоноскопии [11, 12]. Существенным преимуществом иммунохимического теста является отсутствие необходимости в соблюдении специальной диеты, а для получения результата достаточно его однократного проведения.

Проведение в исследованиях оценки иммунохимического теста показало его высокую чувствительность: при КРР она составила 66–82 %, при прогрессирующих аденомах — 27–30 %, а специфичность при КРР — 95–97 % [8, 13]. В сравнительных исследованиях в группе лиц, принимавших участие в скрининге, показатель выявления рака и прогрессирующих аденом при выполнении иммунохимического теста был выше по сравнению с гваяковым (2,4 % против 1,1–1,2 %), тогда как положительная прогностическая ценность для КРР оказалась практически равной (10–11 % против 8,6–9,7 %) [14, 15].

В результате проведенного РКИ связь между снижением смертности от КРР и проведением иммунохимического теста за десятилетний период доказана не была [16]. На протяжении следующих восьми лет сокращения смертности от КРР не отмечалось: 90 на 100 тыс. в группе скрининга против 83 на 100 тыс. в контрольной группе. Для данного исследования были некоторые существенные ограничения: иммунохимический тест проводился однократно, а в случае положительного результата теста вместо колоноскопии выполнялась ректороманоскопия.

ДНК-тест

Предполагается, что выявление измененной ДНК в образцах кала может стать методом раннего выявления КРР. Однако оптимальное количество молекулярных маркеров еще предстоит определить, а пригодность таких тестов для скрининга больших групп населения пока не установлена.

Для проведения скрининга необходима мультипанель ДНК-маркеров, так как в клетках, выделенных из аденомы или рака, присутствует не единичная мутация гена. Панель ДНК-

маркеров для диагностики точечных мутаций генов APC, KRAS и p53 в дополнение к длинной ДНК (PreGenPlus) тестировалась в двух больших группах лиц со средним риском развития КРП. Еще одна панель маркеров, содержащая метилированный виментин с мутированными генами KRAS и APC (SDT-2), тестировалась в меньшей группе [17].

В исследовании, в котором принимали участие лица со средним риском развития КРП, использование PreGen-Plus в качестве скринингового теста показало невысокую чувствительность (52 %) и приемлемую специфичность (94 %) в диагностике КРП [9]. В другом исследовании с использованием PreGen-Plus к «неоплазиям, важным для скрининга» (излечимой стадии рака, аденомы с дисплазией высокой степени или аденомы размером больше 1 см), чувствительность составила всего 20 %, а специфичность — 96 %. Это же исследование, но с использованием SDT-2 для данной категории неоплазий показало чувствительность 40 % [17]. Ограниченная чувствительность ДНК-теста объясняется, вероятно, использованием панели ДНК-маркеров большинства, но не всех видов КРП.

Рандомизированные контролируемые исследования с оценкой эффективности ДНК-тестов в качестве метода скрининга КРП пока не проводились, степень заинтересованности лиц для участия в скрининге не определялась. Данные, свидетельствующие о снижении смертности от КРП в результате проведения скрининга ДНК-тестом, отсутствуют.

Эндоскопические методы

Ректороманоскопия

Ректороманоскопия (РРС) — метод эндоскопического исследования прямой и дистальных 40–60 см ободочной кишки. В отличие от тестов на скрытую кровь РРС позволяет обнаружить ранние, небольших размеров неоплазии прямой, дистального сегмента ободочной кишки, которые могут быть удалены во время осмотра. Результаты исследований показывают, что если при РРС выявлена аденома любого размера, необходимо выполнение тотальной колоноскопии с целью обнаружения синхронных аденом или рака в проксимальных отделах ободочной кишки [18].

Среди лиц, принимавших участие в скрининге и которым выполнялась РРС, в группе, отобранной для исследования врачами, процент выявления прогрессирующих аденом и рака был выше, чем в группе, которой проводился однократный иммунохимический тест (5,2 % против 1,2 %) [19].

При проведении скрининговой РРС и отсутствии дистальных аденом изолированные проксимальные аденомы или рак у лиц, участвующих в скрининге, диагностированы не будут, так как, вероятно, не будет выполняться

колоноскопия. В то же время при проведении скрининговой колоноскопии бессимптомным лицам изолированные проксимальные прогрессирующие аденомы или рак выявлены в 1,3–5 % случаев [20, 21].

В качестве метода скрининга РРС применяется реже, чем гваяковый или иммунохимический тесты [15]. Однако в Европе наблюдается значительная разбежка в частоте проведения такого исследования. Например, в Нидерландах частота проведения РРС составила всего 32 %, тогда как в Норвегии и Великобритании уровень участия лиц составил 64 и 71 % соответственно [15, 22, 23].

Британские исследователи опубликовали результаты своих наблюдений, в которых было доказано снижение смертности от КРП вследствие проведения скрининговых РРС [22]. В группе лиц, которым в качестве метода скрининга была предложена только РРС, наблюдалось снижение заболеваемости КРП на 23 %, а смертности от КРП — на 31 %. В группе же лиц, которым РРС выполнялась в результате предварительного отбора, как один из этапов скрининга, снижение заболеваемости КРП и смертности от КРП было более существенным: 33 и 43 % соответственно. И в том и в другом случае снижение заболеваемости и смертности объяснялось удалением обнаруженных во время исследования неоплазий.

Норвежские ученые сообщили о промежуточных результатах популяционного исследования заболеваемости КРП после семи лет наблюдения и смертности от КРП после шести лет наблюдения [23]. В отличие от исследований в Великобритании, существенных различий в заболеваемости КРП в группе скрининга и контрольной не наблюдалось (134,5 против 131,9 случаев на 100 тыс. человеко-лет). Не было существенной разницы и в смертности от КРП. Норвежцы указали 2 возможные причины недостаточной эффективности скрининговых РРС в этом промежуточном анализе: либо скрининг не работает, либо развитие КРП из предопухолевых поражений занимает период времени больший, чем период наблюдения. Второй вариант, принимая во внимание результаты британских исследований, более вероятен.

Колоноскопия

Колоноскопия — метод тотального эндоскопического исследования ободочной кишки. Она считается «золотым стандартом» в диагностике колоректальных неоплазий. Основным преимуществом колоноскопии, в отличие от других методов скрининга, является возможность удаления аденом или раннего рака во время проведения исследования. Еще одним важным ее преимуществом является возможность морфологической верификации удаленных полипов и оценки операбельности неоплазий, что

необходимо для определения интервала наблюдения и тактики дальнейшего лечения.

Несмотря на то, что колоноскопия считается стандартом в диагностике колоректальных неоплазий, вероятность того, что не все они будут обнаружены во время осмотра, все же существует. Голландские исследователи провели масштабный обзор публикаций в PUBMED, EMBASE и Cochrane Library. Анализировались данные исследований, в которых пациентам в течение дня дважды выполнялась колоноскопия. По результатам этих исследований, вероятность пропустить полипы размером от 1 до 5 мм составила 26 %, размером от 5 до 10 мм — 13 %, больше 10 мм — 2,1 % [24]. На вероятность не обнаружить полипы при выполнении колоноскопии влияет ряд факторов: неудовлетворительная подготовка кишечника, дефицит времени на исследование, неполный осмотр ободочной кишки, неправильная техника извлечения колоноскопа [25–28].

Необходимо отметить, что колоноскопия — метод инвазивный, трудоемкий и дорогостоящий, в связи с чем в скрининге его применяют значительно реже, чем тесты на скрытую кровь или РРС. Например, в Германии среднегодовой темп проведения колоноскопии составляет всего 2,6 % у лиц, имеющих показания для скрининга (мужчины и женщины в возрасте 55 лет и старше) [29]. Однако, учитывая тот факт, что риск развития КРР после отрицательного результата колоноскопии остается низким в течение 10 лет и более, исследование может выполняться с длительными интервалами [30, 31]. Поэтому колоноскопия является более предпочтительным методом скрининга в сравнении с фекальными тестами на скрытую кровь и РРС.

Капсульная эндоскопия

Капсульная эндоскопия — относительно новая технология в визуализации патологии кишечника. Уже имеются публикации о результатах использования капсульной эндоскопии в диагностике патологии ободочной кишки. Проведение капсульной эндоскопии в Нидерландах показало неплохие результаты: у пациентов с высоким риском КРР чувствительность и специфичность в обнаружении полипов размером 6–9 мм составила 64 и 84 % соответственно, а в обнаружении полипов размером 10 мм и больше — 73 и 79 % [32]. Результаты использования капсул второго поколения были еще более многообещающими: чувствительность и специфичность метода составили 89 и 76 % соответственно для полипов размером 6–9 мм, 88 и 89 % — для полипов размером 10 мм и больше [33]. Как метод скрининга КРР капсульная эндоскопия пока не применялась.

Лучевые методы

КТ-колонография

КТ-колонография, или виртуальная колоноскопия позволяет исследовать всю ободочную

кишку. Она является менее инвазивным методом исследования ободочной кишки в сравнении с колоноскопией. Если при КТ-колонографии обнаруживаются полипы или рак, необходимо выполнение колоноскопии для подтверждения патологии, ее морфологической верификации и определения тактики лечения.

В США проводились масштабные исследования возможностей КТ-колонографии в диагностике патологии ободочной кишки, для чего параллельно выполнялись «слепые» контрольные колоноскопии [34]. В результате таких исследований метод показал высокую чувствительность и специфичность: 94 и 96 % соответственно для полипов размером 10 мм и больше и 89 и 80 % — для полипов размером 6–9 мм. В другом исследовании КТ-колонография показала чувствительность 90 % и специфичность 86 % для полипов размером 10 мм и больше и рака. Положительная прогностическая ценность составила 23 %, отрицательная прогностическая ценность — 99 % [35]. А параллельное проведение КТ-колонографии и колоноскопии с целью обнаружения колоректальных неоплазий (прогрессирующей аденомы и карциномы) показало сопоставимую диагностическую ценность: 3,2 % против 3,4 % [36].

Данных об эффективности скрининговых КТ-колонографий в снижении заболеваемости и смертности от КРР до сих пор нет.

МР-колонография

Магнитно-резонансная томография в исследовании ободочной кишки в последние годы используется все чаще. Этот метод также позволяет исследовать всю ободочную кишку. Высокая контрастность мягких тканей при магнитно-резонансной томографии делает этот метод более предпочтительным, чем КТ-колонография.

В многолетнем исследовании, проведенном в Нидерландах, оценивалась точность МР-колонографии в выявлении колоректальных полипов в группах лиц с высоким и средним риском развития КРР. Чувствительность и специфичность для полипов размером 10 мм и больше составила 88 и 99 % соответственно. Чувствительность в выявлении КРР составила 100 % [37]. Данные для полипов меньше 6 мм и 6–9 мм оказались слишком неоднородными. Исследование в Германии включало только бессимптомных лиц со средним риском развития КРР. Чувствительность и специфичность для полипов размером 10 мм и больше составила 70 и 100 % соответственно, для полипов размером 6–9 мм — 83 и 90 % [38].

Ирригоскопия с двойным контрастированием

Ирригоскопия с двойным контрастированием была первым лучевым методом диагностики патологии ободочной кишки. Исследования, проведенные в группе лиц с высоким риском развития КРР, показали невысокую чувствительность: 48 % — для полипов размером 10 мм

и больше и всего 35 % — для полипов размером 6–9 мм [39]. Это доказало низкую чувствительность метода в диагностике полипов, а поскольку в любом случае для удаления полипа, обнаруженного при ирригоскопии, необходимо выполнение колоноскопии, очевидно, что данная методика мало приемлема в качестве первичного метода скрининга.

Заключение

Сочетание анализа кала на скрытую кровь с РРС и колоноскопия оказались наиболее эффективны в снижении заболеваемости и смертности от КРР. Выполнение колоноскопии с интервалом в 10 лет признается большинством специалистов наиболее оптимальным методом скрининга. Однако для успешной реализации конкретной программы скрининга КРР должны приниматься во внимание все факторы. Кроме наличия такого фактора, как точность метода необходимо соблюдение ряда условий: достаточное количество подготовленных специалистов, использование современного эндоскопического оборудования (применение оптических колоноскопов в настоящее время даже не рассматривается), а также высокий уровень участия пациентов. По мнению исследователей, именно их нежелание участвовать во всех этапах скрининга является одной из основных причин его неэффективности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup / S. J. Winawer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 1977–1981.
2. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test / O. Kronborg [et al.] // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 1467–1471.
3. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer / J. D. Hardcastle [et al.] // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 1472–1477.
4. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer / J. V. Selby [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 653–657.
5. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality / P. A. Newcomb [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1992. — Vol. 84. — P. 1572–1575.
6. *Wilson, J. M.* Principles and practice of mass screening for disease / J. M. Wilson, Y. G. Jungner // *Bol. Oficina Sanit. Panam.* — 1968. — Vol. 65. — P. 281–393.
7. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update / P. Hewitson [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1541–1549.
8. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics / J. E. Allison [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99. — P. 1462–1470.
9. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population / T. F. Imperiale [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2704–2714.
10. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test / D. Heresbach [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 427–433.
11. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels / L. Hol [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 100. — P. 1103–1110.
12. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme / L. G. van Rossum [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 101. — P. 1274–1281.
13. Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test to small colorectal adenomas / T. Morikawa [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 2259–2264.
14. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population / L. G. van Rossum [et al.] // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135. — P. 82–90.
15. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy / L. Hol [et al.] // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 62–68.
16. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer / S. Zheng [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* — 2003. — Vol. 46. — P. 51–58.
17. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia / D. A. Ahlquist [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 149. — P. 441–450.
18. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings / T. F. Imperiale [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 169–174.
19. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening / N. Segnan [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 2304–2312.
20. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy / J. D. Lewis [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 413–420.
21. Diagnostic value of distal colonic polyps for prediction of advanced proximal neoplasia in an average-risk population undergoing screening colonoscopy / I. M. Betes [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 59. — P. 634–641.
22. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial / W. S. Atkin [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375. — P. 1624–1633.
23. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial / G. Hoff [et al.] // *BMJ.* — 2009. — Vol. 338. — P. 1846.
24. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review / J. C. van Rijn [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 343–350.
25. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy / R. L. Barclay [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2533–2541.
26. *Harewood, G. C.* Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia / G. C. Harewood, V. K. Sharma, P. de Garmo // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 58. — P. 76–79.
27. Effective bowel cleansing before colonoscopy: a randomized study of split-dosage versus non-split dosage regimens of high-volume versus low-volume polyethylene glycol solutions / R. Marmo [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2010. — Vol. 72. — P. 313–320.
28. *Rex, D. K.* Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates / D. K. Rex // *Gastrointest. Endosc.* — 2000. — Vol. 51. — P. 33–36.
29. *Brenner, H.* Eight years of colonoscopic bowel cancer screening in Germany: initial findings and projections / H. Brenner, L. Altenhofen, M. Hoffmeister // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2010. — Vol. 107. — P. 753–759.
30. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies / H. Singh [et al.] // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 2366–2373.
31. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? / H. Brenner [et al.] // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1145–1150.
32. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer / A. van Gossum [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 264–270.
33. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy / R. Eliakim [et al.] // *Endoscopy.* — 2009. — Vol. 41. — P. 1026–1031.
34. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults / P. J. Pickhardt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 2191–2200.
35. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers / C. D. Johnson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1207–1217.
36. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia / D. H. Kim [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1403–1412.
37. *Zijta, F. M.* Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies / F. M. Zijta, S. Bipat, J. Stoker // *Eur. Radiol.* — 2010. — Vol. 20. — P. 1031–1046.
38. Magnetic resonance colonography without bowel cleansing: a prospective cross sectional study in a screening population / C. A. Kuehle [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1079–1085.
39. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison / D. C. Rockey [et al.] // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 305–311.

УДК 616.71:616.379 – 008.64] – 002.3 – 089
**ДИАГНОСТИКА ОСТЕОМИЕЛИТА ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ
(обзор литературы)**

А. А. Дмитриенко, В. В. Аничкин, М. Ф. Курек, А. Вакар

Гомельский государственный медицинский университет

Диагностика остеомиелита при синдроме диабетической стопы, несмотря на все современные достижения медицины, остается достаточно сложной задачей. Это обусловлено отсутствием полного согласия в отношении определения этого состояния и критериев диагноза. В статье представлена обобщенная информация по существующим методам диагностики остеомиелита при СДС, отражены их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: остеомиелит, синдром диабетической стопы, диабетическая остеоартропатия.

**DIAGNOSIS OF OSTEOMYELITIS IN DIABETIC FOOT SYNDROME
(literature review)**

A. A. Dmitriyenko, V. V. Anichkin, M. F. Kurek, A. Vaqar

Gomel State Medical University

The diagnosis of osteomyelitis in syndrome of diabetic foot, notwithstanding all modern achievements of medicine, stays a complex task, which is caused by difference of opinions on detection of this state and criteria for diagnosis. The article presents the generalized information about existing methods for the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot syndrome, shows their advantages and shortcomings.

Key words: osteomyelitis, syndrome of diabetic foot, diabetic osteoarthropathy.

В структуре поздних осложнений сахарного диабета синдром диабетической стопы (СДС) составляет, по данным разных авторов, 12–25 % [1]. Трофические язвы стоп являются наиболее частым проявлением СДС и более чем в половине случаев приводят к тяжелым гнойно-некротическим осложнениям. До 60 % этих осложнений сопровождаются развитием гнойного поражения костей и суставов стопы [2, 3]. Остеомиелит в подавляющем большинстве случаев возникает при контактном распространении инфекции со стороны мягких тканей стопы и в значительной мере отягощает течение гнойно-некротического процесса, повышая риск ампутации конечности и, соответственно, увеличивая смертность среди данной категории пациентов [4, 5]. Различают также такие понятия, как периостит (воспаление надкостницы) и остейт (поражение наружных слоев кости без вовлечения костного мозга). При прогрессировании гнойного процесса на стопе эти состояния являются последовательными стадиями развития одного процесса, приводящего в конечном итоге к развитию остеомиелита.

Необходимо отметить, что выявление остеомиелита при синдроме диабетической стопы даже на современном этапе развития медицинской науки порой остается сложной задачей, так как до сих пор отсутствуют четкие критерии в диагностике данного состояния [1].

В повседневной хирургической практике при наличии очевидных клинических и рентгенологических признаков остеомиелита диагноз не вызы-

вает сомнений, однако в ряде случаев существует необходимость в достоверном установлении диагноза при отсутствии таких данных. К подобным случаям можно отнести следующие:

1. Проведение дифференциальной диагностики между диабетической остеоартропатией и остеомиелитом (в обоих случаях происходит деструкция костной ткани).

2. Выявление остеомиелита, возникшего как осложнение остеоартропатии.

3. Необходимость исключения остеомиелита при проведении «чистой» операции на стопе (например, ортопедическая коррекция деформации стопы).

4. Необходимость достоверного диагноза при проведении научных исследований (например, при оценке эффективности различных методов лечения остеомиелита) [6].

В установлении диагноза остеомиелита данные клинического, лабораторного и инструментальных методов исследований имеют различную диагностическую значимость.

Анамнез, клиническая картина и лабораторные данные

Анамнез заболевания, результаты клинического обследования и лабораторные данные являются первыми шагами на пути диагностики остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Подозрение на развитие остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы, у которых компенсирован уровень периферического кровообращения, оправдано в случае

наличия глубокой (более 3 мм) трофической язвы, не поддающейся закрытию более 6 недель при условии адекватного местного лечения и ортопедической разгрузки конечности [7]. Выступающий в рану участок кости и площадь трофической язвы более 2 см² также значительно повышают вероятность развития остеомиелита [7]. Глубину трофической язвы уточняют при помощи так называемого РТВ (probe-to-bone) теста. Положительный тест, когда в дне трофической язвы металлическим зондом пальпируется поверхность кости либо фрагмент кости визуализируется и без пальпации, с высокой долей вероятности говорит о присоединении вторичного остеомиелита [7]. Проведенные исследования показали, что при наличии клинической картины инфицированной трофической язвы и положительном РТВ-тесте высока вероятность развития остеомиелита, однако по отрицательному результату теста нельзя судить об его отсутствии. В обратной ситуации: при отсутствии клинических признаков местной инфекции в трофической язве и положительном РТВ-тесте — нельзя однозначно утверждать о развитии вторичного остеомиелита. Вместе с тем диагноз маловероятен, если этот тест отрицательный [8–13]. Допустимо также установление диагноза остеомиелита с помощью визуальной клинической оценки измененной гнойным процессом кости во время хирургических манипуляций.

Ряд исследований указывает на значимость в подтверждении диагноза остеомиелита таких лабораторных показателей, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного протеина (СРП). Так, уровень СОЭ, превышающий 70 мм/ч, и СРП — более 3,2 мг/дл свидетельствуют о возможности развития остеомиелита [14–15]. Уровень лейкоцитов в периферической крови более 11×10^9 имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность в установлении диагноза остеомиелита. Таким образом, комбинация положительных клинических и лабораторных критериев позволяет, с некоторой долей вероятности, предположить развитие остеомиелита, однако более достоверно можно говорить об отсутствии последнего, когда эти параметры не изменены [16].

Рентгенологические методы (рентгенография и компьютерная томография)

В ранней диагностике остеомиелита *прямая рентгенография* костей стопы имеет ограниченное значение, чувствительность рентгенологического исследования широко варьирует по данным различных источников, что объясняется *сроками* выполнения исследования по отношению к длительности существования язвенного дефекта [7, 17, 18]. Так, точность данного исследования составляет порядка 50–60 %, с

чувствительностью около 60 % и специфичностью около 80 % [19, 20].

Однако в повседневной клинической практике принята позиция, когда рентгенологически выявленная деструкция кости, прилежащей к ране, расценивается как остеомиелит (если не доказано обратное) [1]. Сочетание таких очевидных клинических признаков, как обнаружение разрушенной гнойным процессом кости в дне раны (в виде костных секвестров), патологическая подвижность в суставе, в проекции которого расположена трофическая язва с рентгенологическими данными о наличии деструкции кости в зоне, прилежащей к трофической язве, позволяет в широкой клинической практике выставлять диагноз: «Остеомиелит» [1].

Характерными рентгенологическими признаками остеомиелита являются:

- фокальные или распространенные очаги остеопении (снижения плотности костной структуры) прилежащей к язве кости;
- дефект (узурация) кортикального слоя кости;
- периостальные наслоения;
- сочетания зон остеопении и остеосклероза;
- секвестрация кости;
- воспалительная реакция (отек) со стороны мягких тканей, прилежащих к зоне костной деструкции;
- наличие свищевого хода [21].

Метод *компьютерной томографии (КТ)* в сравнении с простой рентгенографией обладает более высокой разрешающей способностью и лишен суммационного эффекта. Метод может с большой точностью предоставить информацию о протяженности деструктивных изменений костной ткани, вовлеченности мягких тканей в воспалительный процесс. Показатели диагностической эффективности компьютерной томографии достаточно высоки с позиции диагностики воспалительного процесса в мягких тканях у больных с синдромом диабетической стопы. Возможность компьютерной томографии с позиций диагностики остеомиелита у больных с СДС повышается при учете такого признака, как примыкание мягкотканного жидкостного образования к кости на уровне костной деструкции. Что касается оценки состояния костей, то данный метод более точно позволяет констатировать протяженность костной деструкции и выявлять костные секвестры по сравнению с рентгенографическими данными [22].

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ является малоинвазивным и одним из наиболее информативных способов диагностики остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы. На протяжении последних десятилетий этот метод успешно используется в оценке локализации и распространенности инфекционного поражения стопы [23].

T1-режим сканирования наиболее точно позволяет охарактеризовать нормальную анатомическую структуру костной ткани, тогда как *T2* и *STIR* («short tau inversion recovery») режимы в большей степени дают оценку воспалительных изменений в мягких тканях и костях стопы. Остеомиелит при МРТ характеризуется изменением сигнала костномозгового вещества с уменьшением его интенсивности в *T1*-режиме, увеличением в *T2* и *STIR*-режимах, а также возрастанием интенсивности сигнала в указанных режимах при использовании контраста [24]. На МРТ при остеомиелите выявляются такие изменения, как разрушение кортикального слоя кости и периостит. Последний идентифицируется по тонкой линейной полоске отека тканей, окружающей кортикальную пластинку кости. При хронизации процесса происходит истончение указанной структуры. Важным диагностическим критерием остеомиелита служит появление на МРТ округлого жидкостного внутрикостного включения — абсцесса. Область так называемой пенумбры представлена обособленной по периферии абсцесса зоной интенсивного сигнала от кости, окруженной зоной костномозгового вещества с ослабленным сигналом в *T1*-режиме. Описанные изменения интенсивности сигналов МРТ-исследования при соответствующей клинической картине обладают высокой чувствительностью в установлении остеомиелита, однако сходные изменения наблюдаются и при

травматических повреждениях стопы, опухолях, неинфекционных артритах, нейроостеоартропатии, что определяет недостаточную специфичность этого метода при проведении дифференциальной диагностики с указанными состояниями [25]. В ситуациях, когда остеомиелит и остеоартропатия взаимно отягощают течение СДС, дифференциация поражения с использованием данной методики является достаточно сложной и порой невыполнимой задачей. В обоих случаях происходит усиление сигнала от пораженного костномозгового вещества, визуализируется воспалительный выпот в пораженных суставах и отек окружающих их мягких тканей стопы [23]. Более ценную информацию МРТ-исследование дает в случае дифференцировки остеомиелита и хронической фазы стопы Шарко. Характерными проявлениями хронической фазы остеоартропатии являются деформации суставов, разрушение кортикального слоя кости, подвывихи в сочетании со снижением интенсивности сигнала кости в *T1*- и *T2*-режимах, что коррелирует со склеротическими изменениями кости при прямой рентгенографии [26]. Изменение же интенсивности сигналов при острой фазе стопы Шарко и остеомиелите аналогичны, схожи и структурные изменения костей при данных состояниях.

Информация о ценности МРТ в дифференциальной диагностике остеомиелита и остеоартропатии приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Дифференциация изменений на МРТ при остеомиелите и стопе Шарко [26]

Показатели	Остеомиелит	Стопа Шарко
Изменение сигнала со стороны костного мозга	Усиление интенсивности сигнала в <i>T2</i> - и <i>STIR</i> -режимах, уменьшение — в <i>T1</i>	<u>В острой фазе изменения аналогичны.</u> В хронической — нормальный или пониженный интенсивности сигнал в <i>T1</i> - и <i>T2</i> -режимах
Характеристика отека костного мозга	Тенденция к изолированному поражению костей стопы с диффузным вовлечением костномозгового вещества	Тенденция к возникновению периартикулярного и субхондрального отека
Распространение поражения	Локальное поражение	Вовлечение нескольких костей и суставов
Типичная локализация поражения	Зоны избыточной нагрузки стопы: пальцы, головки плюсневых костей, пяточная кость	Преимущественное вовлечение средних отделов стопы
Деформация стопы	Как правило, отсутствует	Во всех случаях деформация стопы в зоне костного поражения
Поражение кожи и мягких тканей	Вовлечение в процесс мягких тканей в зоне локализации трофической язвы, абсцесса или гнойного свища	Кожа, как правило, не поражена. Диффузный отек мягких тканей

Среди методов ядерной медицины для диагностики костной инфекции используются трехфазная остеосцинтиграфия, сцинтиграфия с лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -НМРАО или In-111 , сцинтиграфия Ga-67 , сцинтиграфия с мечеными человеческими иммуноглобули-

нами, исследования ^{99m}Tc -нанокolloидом и антигранулоцитарными антителами и др. [27, 28]. Наиболее доступным методом в клинической практике является *трехфазная сцинтиграфия*. Однако именно по отношению к больным сахарным диабетом в научной литературе

приведены разноречивые мнения о диагностической эффективности остеосцинтиграфии в верификации остеомиелита [28, 29, 30]. По результатам последних исследований установлена низкая специфичность (66,7 %) трехфазной сцинтиграфии в диагностике остеомиелита у пациентов с сахарным диабетом при чувствительности 94,7 %. [28]. Она обладает высокой диагностической информативностью в выявлении нарушений артериального и периферического кровообращения стоп у больных с диабетической стопой. Низкие показатели специфичности трехфазной сцинтиграфии при высокой чувствительности свидетельствуют об ограниченных возможностях метода в выявлении гнойно-воспалительного процесса у больных сахарным диабетом. Это же утверждение касается и *сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами*, которая у пациентов с осложненным течением СДС является высокоэффективным методом установления факта наличия воспалительного процесса независимо от формы заболевания, однако имеет невысокую специфичность в установлении диагноза остеомиелита из-за низкой разрешающей способности метода в дифференциации накопления РФП в костях и мягких тканях [31].

Микробиологическое исследование

Стандартом в диагностике остеомиелита является выделение культуры микроорганизма из образца костной ткани. Бактериологическое исследование образцов костной ткани является наиболее точным методом в диагностике остеомиелита в сравнении с данными микробиологического исследования раневого отделяемого в зоне предполагаемой костной деструкции [32–36]. Корреляция результатов исследований в данном случае составляет менее 50 % [37]. Исследование материала, полученного путем тонкоигольной аспирации из мягких тканей стопы, граничащих с костью, более точно в сравнении с результатами исследования мазков-отпечатков из раны, однако и в этом случае полного соответствия с бактериологическим исследованием кости из зоны деструкции не наблюдается [38].

При бактериологическом исследовании кости возможны ложноотрицательные результаты, которые обусловлены погрешностями забора материала, предшествующим курсом лечения антибактериальными препаратами, невозможностью выделить обычными способами прихотливые для культивирования микроорганизмы; ложно-положительные результаты обусловлены сопутствующей контаминацией образцов кости микроорганизмами, колонизирующими рану, и кожными сапрофитами [39].

Морфологическое исследование

Лишенное указанных выше недостатков, гистологическое исследование образцов костной ткани является «золотым стандартом» в диагностике остеомиелита [39, 40].

Патоморфологические изменения при остеомиелите в настоящее время изучены достаточно хорошо. В 1-е сутки в костном мозге отмечаются явления реактивного воспаления: гиперемия, расширение кровеносных сосудов, стаз крови с выходом лейкоцитов и эритроцитов, межклеточная инфильтрация и серозное пропитывание. На 3–5-е сутки костномозговая полость заполняется красным и желтым костным мозгом. На отдельных его участках обнаруживаются скопления эозинофилов и сегментоядерных нейтрофилов, единичные плазматические клетки. Скопление сегментоядерных нейтрофилов отмечается и в расширенных гаверсовых каналах коркового вещества кости. На 10–15-е сутки гнойная инфильтрация прогрессирует с развитием выраженного некроза костного мозга по протяжению; выявляются резко расширенные сосуды с очагами кровоизлияний между костными перекладинами, множественные скопления экссудата с огромным количеством распадающихся лейкоцитов. Отмечено разрастание грануляционной ткани в элементах, окружающих костный мозг. На 20–30-е сутки явления острого воспаления сохраняются. В костном мозге видны поля, заполненные некротическими массами, детритом и окруженные большими скоплениями сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Намечаются отдельные участки эндостального костеобразования в виде примитивных костных перекладин. В корковом веществе гаверсовы каналы расширены, изъедены, костные перекладины истончены. На 35–45-е сутки заболевания некроз распространяется почти на все элементы костной ткани, корковое вещество истончается. Кость продолжает разрушаться, эндостальное образование отсутствует, полости заполнены гомогенными массами, в которых обнаруживаются секвестры в окружении гнойного экссудата. Секвестры прилежат к некротизированной ткани, которая без резких границ переходит в волокнистую соединительную ткань. Вблизи эндооста появляется грануляционная ткань, в которой видны массивные очаги некроза с участками костного мозга и резко расширенными сосудами, густо инфильтрованными миелоидными элементами различной степени зрелости.

Необходимо отметить, что для практического здравоохранения важным аспектом является разработка алгоритма диагностики остеомиелита при СДС, позволяющая определить тактику лечения данной категории пациентов. Одним из примеров такого алгоритма могут послужить предложенные в 2008 г. международной группой экспертов по проблеме диабетической стопы (DFSG) европейской организации по изучению сахарного диабета (EADS) критерии диагностики и рекомендации по лечению остеомиелита у пациентов с СДС [41] (таблица 2).

Таблица 2 — Критерии диагностики и рекомендации по лечению остеомиелита, возникшего на фоне сахарного диабета

Категория доказательности	Подтверждение диагноза после обследования	Критерии	Рекомендации
Доказанный остеомиелит (нет причин сомневаться в диагнозе)	> 90 %	Образец костной ткани с положительной культурой и соответствующим гистологическим заключением, <i>или:</i> гнойное отделяемое из кости во время операции, <i>или:</i> внутрикостный абсцесс при МРТ (желательно 2 критерия)	Лечение остеомиелита
Вероятный остеомиелит (скорее — да, чем нет)	51–90 %	Кость в ране, <i>или:</i> на МРТ определяются признаки остеомиелита, <i>или:</i> положительный микробиологический тест с костным биоптатом, но отрицательный гистологический, <i>или:</i> положительный тест гистологии, но не выделена культура возбудителя (желательно 2 критерия)	Начать лечение и подтвердить остеомиелит дополнительными методами
Возможный остеомиелит (маловероятно, но не исключено)	10–50 %	Деструкция кортикального слоя на рентгенограмме, <i>или:</i> МРТ регистрирует полость в костной ткани, <i>или:</i> СОЭ > 70 мм/ч без другой причины, <i>или:</i> наличие незаживающей раны при адекватной перфузии и разгрузке в течение 6 недель, <i>или:</i> незаживающая инфицированная язва > 2 недель	Терапия по схеме остеомиелита может быть оправдана, но требуются дополнительные методы исследования
Маловероятный остеомиелит	< 10 %	Нет симптомов воспаления, изменений на рентгенограмме, язва поверхностная и существует менее 2 недель <i>или:</i> нормальная картина на МРТ	Обычно нет необходимости в дальнейших обследованиях и лечении

Заключение

Решение проблемы гнойных осложнений синдрома диабетической стопы, в частности, диагностики остеомиелита, требуют применения комплекса обследований. Сопоставление клинических, инструментальных методов с результатами микробиологического и гистологического исследований позволяют с наибольшей точностью установить диагноз и выбрать верную стратегию лечения данной категории пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Diagnosing and treating diabetic foot infections / B. Lipsky [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2004. — Vol. 20, № 1. — P. 56–64.
2. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot / B. Lipsky [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 28, № 1. — P. 163–178.
3. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds / L. Lavery [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 83. — P. 347–352.
4. *Armstrong, D.* Guest editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? / D. Armstrong, J. Wrobel, J. Robbins // *Int. Wound J.* — 2007. — Vol. 4. — P. 286–287.
5. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections / B. Ertugrul [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 31. — P. 345–352.
6. *Удовиченко, О.В.* Диабетическая стопа / О. В. Удовиченко, Н. М. Грекова. — М.: Практическая медицина, 2010. — 105 с.
7. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline / L. G. Newman [et al.] // *JAMA.* — 1991. — Vol. 266. — P. 1246–1251.
8. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients / M. L. Grayson [et al.] // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273. — P. 721–723.
9. Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes / A. Shone [et al.] // *Diabetes Care.* — 2006. — № 29. — P. 945.

10. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? / L. A. Lavery [et al.] *Diabetes Care*. — 2007. — № 30. — P. 270–274.
11. Hartemann-Heurtier, A. Diabetic foot osteomyelitis / A. Hartemann-Heurtier, E. Senneville // *Diabetes Metab*. — 2008. — № 34. — P. 87–95.
12. Aragon-Sanchez, J. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? / J. Aragon-Sanchez, B. A. Lipsky, J. L. Lazaro-Martinez // *Diabet Med*. — 2011. — № 28. — P. 191–194.
13. Validating the probe-to-bone and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot / R. Morales Lozano [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — № 33. — P. 2140–2145.
14. Kaleta, J. L. The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: a pilot study / J. L. Kaleta, J. W. Fleischli, C. H. Reilly // *J Am Podiatr Med Assoc*. — 2001. — Vol. 91, № 9. — P. 445–450.
15. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot / A. E. Fleischer [et al.] // *J Foot Ankle Surg*. — 2009. — Vol. 48, № 1. — P. 39–46.
16. Jeffcoate, W. J. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes / W. J. Jeffcoate, B. A. Lipsky // *Clin Infect Dis*. — 2004. — Vol. 39, № 2. — P. 115–122.
17. Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections / D. Weinstein [et al.] // *Foot Ankle*. — 1993. — № 14. — P. 18–22.
18. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging / W. T. Yuh [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. — 1989. — № 152. — P. 795–800.
19. Sinacore, D. R. Acute Charcot arthropathy in patients with diabetes mellitus: healing times by foot location / D.R. Sinacore // *J Diabetes Complications*. — 1998. — № 12. — P. 287–293.
20. Guyton, G. P. An analysis of iatrogenic complications from the total contact cast / G. P. Guyton // *Foot Ankle Int*. — 2005. — № 26. — P. 903–907.
21. Dinh, M. T. Diagnostic Accuracy of the Physical Examination and Imaging Tests for Osteomyelitis Underlying Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis / M. T. Dinh, L. A. Cybele, N. Safdar // *Chicago journals Clinical Infectious Diseases*. — 2008. — № 47. — P. 519–527.
22. Лучевая диагностика остеомиелита на фоне диабетической стопы / В. Д. Завадовская [и др.] // *Медицинская визуализация*. — 2009. — № 4. — С. 43–54.
23. MR imaging of osteomyelitis and neuropathic osteoarthropathy in the feet of diabetics / C. D. Marcus [et al.] // *Radiographics*. — 1996. — № 16. — P. 1337–1348.
24. Ledermann, H. P. MR Image Analysis of Pedal Osteomyelitis: Distribution, Patterns of Spread, and Frequency of Associated Ulceration and Septic Arthritis / H. P. Ledermann, W. B. Morrison, M. E. Schweitzer // *Radiology*. — 2002. — Vol. 223, № 3. — P. 747–755.
25. Ledermann, H. P. Pedal Abscesses in Patients Suspected of Having Pedal Osteomyelitis: Analysis with MR Imaging / H. P. Ledermann, W. B. Morrison, M. E. Schweitzer // *Radiology*. — 2002. — № 224. — P. 649–655.
26. Tan, P. L. MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change / P. L. Tan, J. Ten // *The British Journal of Radiology*. — 2007. — № 80. — P. 939–948.
27. Gnanasegaran, G. Nuclear Medicine imaging of infection and inflammation. Part 3: Clinical applications / G. Gnanasegaran, J. Croasdale, J. R. Buscombe // *World J. of Nuclear Medicine*. — 2005. — Vol. 4, № 2. — P. 127–137.
28. Возможности трехфазной сцинтиграфии в диагностике диабетической остеоартропатии / М. А. Зоркальцев [и др.] // *Бюллетень Сибирской медицины*. — 2012. — № 5. — С. 5–12.
29. El-Maghraby, T. A. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities / T. A. El-Maghraby, H. M. Moustafa, E. K. Pauwels // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2006. — № 50. — P. 167–192.
30. Nuclear medicine imaging of bone infections / N. Prandini [et al.] // *Nucl. Med. Commun*. — 2006. — Vol. 8, № 27. — P. 633–644.
31. Сравнение возможностей трехфазной сцинтиграфии с цинтиграфией мечеными лейкоцитами в диагностике остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / В. Д. Завадовская [и др.] // *Радиология — практика*. — 2012. — № 1. — С. 4–12.
32. Ledermann, H. P. Nonenhancing tissue on MR imaging of pedal infection: characterization of necrotic tissue and associated limitations for diagnosis of osteomyelitis and abscess / H. P. Ledermann, M. E. Schweitzer, W. B. Morrison // *AJR Am J Raentgenol*. — 2002. — № 178. — P. 215–222.
33. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures / E. Senneville [et al.] // *Clin Infect Dis*. — 2006. — № 42. — P. 57–62.
34. Khatri, G. Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds / G. Khatri, D. K. Wagner, P. G. Sohnle // *Am J Med Sci*. — 2001. — № 321. — P. 367–371.
35. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone / R. A. Slater [et al.] // *Diabet Med*. — 2004. — № 21. — P. 705–709.
36. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study / A. F. Zuluaga [et al.] // *BMC Infect Dis*. — 2002. — № 2. — P. 8.
37. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis / T. P. Elamrugan [et al.] // *Int J Surg*. — 2011. — № 9. — P. 214–216.
38. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot / E. Senneville [et al.] // *Clin Infect Dis*. — 2009. — № 48. — P. 888–893.
39. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot / B. A. Lipsky [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. — 2012. — Vol. 28, № 1. — P. 163–178.
40. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections / B. A. Lipsky [et al.] // *Clin Infect Dis*. — 2012. — № 54. — P. 132–173.
41. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment / A. R. Berendt [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. — 2008. — Vol. 24, № 1. — P. 145–161.

Поступила 14.05.2014

УДК 618.1:612.621.31

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА В НОРМЕ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ю. А. Лызикова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена обобщенная информация из зарубежных и отечественных литературных источников о значении уровня АМГ (антимюллера гормона) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. Во многих исследованиях подтверждается роль АМГ как маркера овариального резерва, однако данные об изменении этого гормона при патологии остаются малоизученными.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, овариальный резерв, вспомогательные репродуктивные технологии.

DETECTION OF ANTI-MÜLLERIAN HORMONE IN WOMEN WITH AND WITHOUT VARIOUS GYNECOLOGIC DISEASES

Yu. A. Lyzikova

Gomel State Medical University

The article presents the generalized information about the value of AMH (Anti-Müllerian hormone) level in women with and without various gynecologic diseases from foreign and national literary sources. A lot of studies prove the role of AMH as a marker of ovarian reserve. However, the data on changing of this hormone in pathology remains insufficiently explored.

Key words: Anti-Müllerian hormone, ovarian reserve, *in vitro* fertilization.

Введение

Антимюллеров гормон (АМГ) является одним из наиболее интересных маркеров репродуктивной системы женщины, поскольку измерение уровня этого яичникового нестероидного гормона позволяет изучить глубокие процессы роста и созревания фолликулов и выяснить отдельные вопросы патогенеза ряда гинекологических заболеваний.

Немецкий анатом Йохан Мюллер впервые описал эмбриональный проток — предшественник матки, маточных труб и верхней трети влагалища, который получил название мюллерова. Другой анатом — Каспар Вольф описал проток — предшественник семявыводящих путей, эпидидимиса и семенных пузырьков. Этот проток получил название вольфова. Во время эмбрионального развития в мужском организме на сроке 8–10 недель мюллеров проток редуцируется, что связано со способностью эмбрионального яичка выделять антимюллеров гормон [1].

Физиологическая функция данного гормона различается в мужском и женском организме. В мужском организме в фетальный период формирующиеся клетки Лейдига продуцируют тестостерон, под воздействием которого развивается вольфов проток. Клетки Сертоли продуцируют АМГ, что вызывает регрессию мюллерового протока. В мужском организме АМГ продуцируется с высокой интенсивностью в течение фетального периода и в детстве, однако уровень экспрессии снижается, когда половые клетки в яичках начинают процесс мейоза, в пубертатный период и во взрослом возрасте [2].

Долгое время функция АМГ в женском организме была неизвестна. В яичниках девочки первые признаки продукции АМГ появляются в пренатальный период (32–36 недель беременности) и уровень этого гормона в крови медленно повышается с возрастом. Так, M. Blanchard и соавторы определили, что уровень АМГ у девочек после рождения продуцируется на низком уровне (< 6 нг/мл), максимума уровень АМГ достигает у женщины в возрасте 20–30 лет, после чего постепенно снижается и к менопаузе равняется нулю. В мужском организме АМГ в фетальный период достигает максимума на 8-й недели бе-

ременности — 105 нг/мл, после чего постепенно уменьшается, и границы его широко варьируют [3].

Молекулярно-биологические характеристики АМГ

АМГ человека представляет собой димерный гликопротеин с молекулярным весом 140 кДа, при активации от него отделяется биологически активный фрагмент весом 25 кДа.

АМГ относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β), к регуляторам функции яичников относятся также члены этого суперсемейства — ингибины А и В.

Определение уровня АМГ

Коммерческие тест-системы для определения уровня АМГ в крови основаны на энзимсвязанном иммуносорбентном методе (ELISA). Современные методы позволяют определить уровень АМГ от 0,01 нг/мл. При указании уровня в пмолях на литр коэффициент пересчета составляет $7,14 \text{ пмоль/л} = 1 \text{ нг/мл}$.

Для определения нижнего порогового значения АМГ в диагностике овариального резерва обычно используют уровень от 0,2 до 1,0 нг/мл, для определения верхнего значения — 11 нг/мл.

Роль АМГ в фолликулогенезе

Роль АМГ в фолликулогенезе разнообразна и до конца не изучена. Этот гормон выделяется клетками гранулезы растущих фолликулов вплоть до размера антральных фолликулов. После достижения фолликулом размера 8 мм и более уровень АМГ резко падает и возрастает активность ароматазы и, соответственно, продукция эстрадиола.

У пациенток с полиморфизмом в гене рецептора к АМГ (AMH-RII) и уменьшенной функцией этого гормона наблюдается более быстрый рост доминантного фолликула.

Таким образом, эти исследования говорят о том, что АМГ характеризует фолликулы на стадии, предшествующей гормонзависимому периоду роста фолликулов, и сам АМГ защищает гранулезу растущих фолликулов от избыточного митогенного влияния ФСГ. Это позволяет получить информацию о более глубоких процессах фолликулогенеза и оценить число растущих фолликулов на гормончувствительной стадии роста [4].

Считается, что уровень АМГ в течение менструального цикла женщины остается относительно постоянным и не зависит от колебаний гипофизарных гонадотропинов, половых стероидов и ингибинов, поэтому одиночное измерение АМГ на любой день менструального цикла дает полную клиническую информацию о состоянии овариального резерва. Однако, тщательно изучая колебания АМГ в течение менструального цикла женщины, можно обнаружить, что уровень АМГ подвержен небольшим колебаниям [5]. Наибольшего значения АМГ достигает за четыре дня до овуляторного пика ЛГ, затем снижается до минимума на четвертый день после его пика. После этого уровень АМГ незначительно повышается в течение первой половины лютеиновой фазы цикла и остается относительно стабильным в течение поздней лютеиновой фазы вплоть до середины фолликулярной фазы следующего цикла.

Изменение уровня АМГ с возрастом женщины

АМГ является важнейшим показателем старения женской репродуктивной системы. Так, сообщается о результате исследования 81 здоровой женщины в возрасте 25–46 лет, который отражает изменение таких показателей старения яичников, как число антральных фолликулов, уровень АМГ, базальные уровни ФСГ, ингибина В и эстрадиола. Все женщины были обследованы дважды, с промежутком в 4 года. Выяснилось, что у женщин уровень АМГ и число антральных фолликулов имели корреляцию с возрастом, тогда как базальные уровни ФСГ и ингибина В имели такую корреляцию только у пациенток после 40 лет, а уровень эстрадиола вообще не имел такой корреляции. По мнению этих авторов, уменьшение уровня АМГ является наилучшим показателем старения яичников, уменьшение количества антральных фолликулов; базальные уровни ФСГ и ингибина В — это показатели старения яичников средней степени достоверности, а уровень эстрадиола рассматривают как не имеющий значения [6].

Самым ранним маркером, показывающим переход от пика репродуктивной функции к позднему репродуктивному периоду, является падение уровня АМГ в десять раз — с $3,9 \pm 2,3$ до $0,32 \pm 0,24$ нг/мл. С приближением менопаузы отмечается дальнейшее падение уровня АМГ, в ранний и поздний период перехода к менопаузе уровень этого гормона составляет $0,15 \pm 0,2$ и $0,06 \pm 0,08$ нг/мл соответственно, в постменопаузу он равен нулю [6]. В то же время такие показатели, как увеличение базального уровня ФСГ, падение базального уровня ингибина В гораздо менее выражены, а уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла остается неизменным. Таким образом, АМГ можно рассматривать как чувствительный маркер старения яичников.

Роль АМГ в определении овариального резерва

Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию.

Термин «истинный» овариальный резерв используется для отражения пула находящихся в яичниках примордиальных фолликулов. В области применения вспомогательных репродуктивных технологий термин «овариальный резерв» используется для обозначения растущих фолликулов, о есть антральных, которые определяются при ультразвуковом исследовании.

В настоящее время невозможно определить «истинный» овариальный резерв «in vivo». Для этого используется определение уровня АМГ, который коррелирует с количеством примордиальных фолликулов, несмотря на то, что этот гормон не оказывает прямого влияния на их образование. Впервые измерение уровня АМГ как метод определения овариального резерва был предложен Seifer D. в 2002 г. Автор обнаружил, что у пациенток с числом полученных ооцитов 6 и менее по сравнению с пациентками, у которых было получено 11 и более ооцитов, статистически различаются уровни АМГ, измеренного перед началом стимуляции: $1,0 \pm 0,4$ и $2,5 \pm 0,3$ нг/мл соответственно. В то же время возраст, базальные уровни ФСГ, ЛГ, ингибина В и эстрадиола не различались в обеих группах пациенток [7].

Статистически значимое различие в уровне АМГ в группе пациенток, у которых наступила беременность в результате ЭКО, и тех, у кого беременность не наступила, обнаружили Nazout A. и соавторы. Так, в группе беременных уровень АМГ составил $2,4 + 0,9$ нг/мл, в группе небеременных — $1,1 \pm 0,6$ нг/мл, ($p < 0,002$). Эти данные подтверждены исследованием других авторов, которые отметили, что частота наступления беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий возрастает с 10,7 % у пациенток с низким содержанием АМГ до 30,8 % у пациенток с нормальным уровнем АМГ [8].

Уровень АМГ может быть фактором, определяющим не только число ооцитов, полученных в программе ЭКО, но и их качество, то есть. отсутствие центральной темной грануляции и агрегации гладкого эндо-плазматического ретикула. Было показано, что пациентки с высоким уровнем АМГ имеют более высокую вероятность получить ооциты хорошего качества, чем пациентки с низким уровнем этого гормона, тогда как уровень базального ФСГ не определяет качество ооцитов. В то же время частота оплодотворения и развитие эмбрионов до стадии бластоцистов не зависели от уровня АМГ.

Согласно данным британских исследователей, уровень АМГ является значимым прогностическим фактором не только отсутствия ответа на овариальную стимуляцию, но и чрезмерного ответа на препараты ФСГ. Более того, было показано, что АМГ может предсказывать вероятность рождения живого ребенка после лечения методом ЭКО. Авторы подчеркивают, что измерение уровня АМГ может также помочь в подборе индивидуальной дозы ФСГ при стимуляции суперовуляции [1].

Австралийские исследователи показали, что у пациенток с низким уровнем АМГ (менее 2 нг/мл) наблюдалась более низкая частота оплодотворения ооцитов, чем у женщин с высоким уровнем этого гормона, причем вне зависимости от способа оплодотворения — стандартного ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку. У пациенток с низким уровнем АМГ наблюдалось меньшее число полученных ооцитов, эмбрионов и более высокая частота выкидышей в сроке до 12 недель, что в общем приводило к тому, что частота беременности на сроке более 12 недель была в два раза выше у пациенток с высоким уровнем АМГ (выше 2 нг/мл), чем у пациенток с низким уровнем гормона [9].

Kwee J. и соавторы сравнили однократное измерение уровня АМГ с определением овариального резерва с помощью гормональных тестов с нагрузкой (теста с нагрузкой кломифенцитратом и тест с нагрузкой экзогенным ФСГ). Несмотря на то, что эти тесты ранее считались лучшими показателями для предсказания вероятности беременности после процедуры ЭКО, авторы считают одиночное определение уровня АМГ наиболее применимым методом оценки овариального резерва в клинической практике [10].

Уровень АМГ как фактор, определяющий выбор схемы для стимуляции в циклах ЭКО, использовали S. Nelson и др. Так, у пациенток с низким уровнем АМГ (от 0,14 до 0,7 нг/мл) была применена схема овариальной стимуляции с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и высоких стартовых доз ФСГ (300 мЕд). У этой группы пациенток частота отмены цикла из-за отсутствия ответа на стимуляцию составила 8,2 %, а частота наступления беременности на начатый цикл — 14,7 % [11].

У пациенток с уровнем АМГ от 0,7 до 2,1 нг/мл был применен длинный протокол с применением препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и ежедневной дозой ФСГ 225–300 мЕд. В этой группе пациенток не было отмечено случаев плохого ответа на овариальную стимуляцию и синдрома гиперстимуляции яичников, а частота наступления беременности на начатый цикл составила 32,9 %.

В группе пациенток с уровнем АМГ более 2,1 нг/мл применялся протокол с антагониста-

ми и дозой ФСГ 150 мЕд в день. В данной группе пациенток у 6 % наблюдался плохой ответ на овариальную стимуляцию, однако не было отмечено случаев гиперстимуляции яичников. Частота наступления беременности в этой группе пациенток составила 61,7 %.

Таким образом, можно сделать вывод о большом клиническом значении определения уровня АМГ в плане индивидуального ведения пациенток и уменьшения вероятности таких осложнений, как плохой ответ на стимуляцию яичников и СГЯ.

Роль АМГ в развитии опухолей яичника

Частота гранулезоклеточных опухолей яичника достигает 3–5 %. Данный вид опухолей ассоциирован с высоким риском рецидивов, что приводит к возрастанию смертности [12].

Mikko Anttonen и соавторы выявили, что недостаток выработки АМГ приводит к развитию гранулезоклеточной опухоли у мышей, что позволяет рассматривать АМГ как ингибитор развития опухоли яичника [13].

Исследуя образцы опухолей яичника у женщин, авторы выявили рецепторы АМГ 1 и 2 типов в изученных образцах. Экспрессия рецепторов 2 типа была выявлена в 95 % образцов и коррелировала с уровнем АМГ-белковой экспрессии, который был низким в большинстве случаев. Проведя дальнейшее исследование, авторы выявили, что лечение с применением экзогенного АМГ приводит к активации апоптоза и последующего уменьшения количества клеток опухоли. Так, они обнаружили, что применение экзогенного АМГ (25 мг/мл) приводит к уменьшению клеток опухоли по сравнению с контрольной группой (0 мг/мл) на 25–38 %. Вышеперечисленные сведения позволяют рассматривать АМГ как ингибитор роста гранулезоклеточной опухоли яичника.

Эти данные подтверждены в исследовании С. Belville и соавторов, которые рассматривают АМГ как супрессор опухолевого роста, достигающий эффекта через специфический рецептор 2 типа. Предполагается, что АМГ может осуществлять противоопухолевый эффект и через рецептор 1 типа, однако попытки выделить его остаются безуспешными [14].

В ряде других исследований АМГ рассматривается как маркер гранулезоклеточных опухолей яичников. Так, уровень АМГ может повышаться у 76–93 % пациенток с данной патологией. Также в данных исследованиях АМГ рассматривается как маркер эффективности хирургического лечения и химиотерапии у пациенток с гранулезоклеточными опухолями яичника [15].

Влияние лекарственных препаратов на уровень АМГ у пациенток с гинекологической патологией

Большой интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния лекарственных препаратов на уровень АМГ. Так,

А. Somunkiran и соавторами было изучено влияние комбинированных оральных контрацептивов на уровень АМГ у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и здоровых женщин. Авторами определено, что после 6 месяцев применения лекарственных средств уровень АМГ не менялся, тогда как объем яичников, общее число фолликулов, уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола и тестостерона уменьшались статистически достоверно. Динамика изменений гормональных и ультразвуковых показателей была идентична у пациенток с СПКЯ и здоровых женщин. Назначение метформина в течение 6 месяцев пациенткам с СПКЯ приводило к статистически значимому снижению АМГ — с $12,2 \pm 2,1$ до $11,4 \pm 2,2$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$) [16].

При изучении влияния длительного воздействия агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (4 и 8 недель применения) на уровень АМГ, ФСГ и ЛГ у пациенток с эндометриозом выяснилось, что уровни ФСГ и ЛГ снизились в среднем на 50 % ($p < 0,01$), тогда как уровень АМГ не изменился. Авторы делают вывод, что длительное применение препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг гормона не меняет числа антральных фолликулов [17].

Динамика уровня АМГ в лютеиновую фазу цикла в протоколе стимуляции овуляции была изучена группой французских исследователей. Выяснилось, что по сравнению с днем назначения ХГЧ на четвертый день уровень АМГ падает в среднем на 64 %, после чего повышается на 82 % на восьмой день после назначения овуляторной дозы ХГЧ. Динамика падения и подъема АМГ совпадает по динамике с эстрадиолом, тогда как уровень прогестерона постепенно повышается с дня назначения ХГЧ до восьмого дня [18]. Падение уровня АМГ от дня назначения ХГЧ до четвертого дня можно объяснить процессами лютеинизации фолликулов и резким снижением продукции этого гормона клетками желтых тел.

Дальнейший подъем АМГ в середине лютеиновой фазы, вероятно, связан с процессом дальнейшего роста фолликулов и формированием пула антральных фолликулов, из которого в следующем цикле будет выбираться доминантный [19].

Заключение

Таким образом, АМГ является одним из наиболее значимых регуляторов репродуктивной функции женщины, который отражает рост фолликулов от примордиального пула до стадии больших антральных. Появившаяся в последние годы возможность измерять уровень этого гормона в крови позволяет по-новому взглянуть на диагностику овариального резерва, СПКЯ, гранулезоклеточных опухолей яичников.

Однако в литературных источниках приводятся противоречивые данные об изменении уровня АМГ у пациенток с гранулезоклеточными опухолями яичников, отсутствуют данные о возможности медикаментозного поддержания уровня АМГ с целью сохранения овариального резерва.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Боярский, К. Ю. Роль антимюллерова гормона в норме и при различных гинекологических заболеваниях / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, Е. А. Машкова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Вып. 3. — С. 72–82.
2. McFelleavey, K. The genetic basis of murine and human sex determination: a review / K. McFelleavey, S. Barbaux, A. Marcfellous // Immunogenétique Humaine. — 2006. — № 17. — P. 1105–1112.
3. Blanchard, M. Source of the Anti-müllerian Hormone Synthesized by the Fetal Testis: Müllerian-inhibiting Activity of Fetal Bovine Sertoli Cells in Tissue Culture / M. Blanchard, N. Josso // Pediatric Research. — 2004. — № 56. — P. 481–483.
4. Grynnerup, A.G. The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility — an overview / A. G. Grynnerup [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. — 2012. — Vol 91, Issue 11. — P. 1252–1260.
5. О взаимоотношенности и значении медико-биологических факторов, влияющих на наступление беременности при лечении бесплодия в супружеской паре / В. В. Ярман [и др.] // Андрология. — 2013. — С. 72–82.
6. Marca, A. La. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? / A. La Marca, A. Volpe // Clinical Endocrinology. — 2006. — Vol. 64. — P. 604–611.
7. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17, 120 women presenting to fertility centers within the United States / D. Seifer, V. Baker, B. Leader // Fertility and Sterility. — 2011. — Vol. 95 (2). — P. 747–750.
8. Promotory effect of HGH on developmental competence of dysmorphic oocytes: Results of double blind randomized study / A. Hazout, A. Junca, J. Tesarik, Y. Menezes // Referencés en gynecologie obstetrique. — 2003. — Vol. 10(1). — P. 71–74.
9. Pregnancy and delivery after in vitro maturation of naked ICSI GV oocytes with GH and transfer of a frozen thawed blastocyst: case report / A. Hazout [et al.] // Journal Assis. Reprod. Genet. — 2006. — Vol. 23(1). — P. 47–49.
10. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization / J. Kwee [et al.] // Reprod Biol Endocrinol. — 2007. — Vol. 5. — P. 119–124.
11. Nelson, S. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles: implications for individualization of therapy / S. Nelson, R. Yates, R. Fleming // Human Reproduction. — 2007. — Vol. 22(9). — P. 2414–2421.
12. Fertility preservation in women / J. Donnez. [et al.] // Nature reviews of endocrinology. — 2013. — № 9. — P. 735–749.
13. Anttonen, M. Anti-Müllerian hormone inhibits growth of AMH type II receptor-positive human ovarian granulosa cell tumor cells by activating apoptosis / M. Anttonen, F. Anniina, H. Hereditä // Laboratory Investigation. — 2011. — № 91. — P. 1605–1614.
14. Role of type I receptors for anti-Müllerian hormone in the SMAT-1 Sertoli cell line / C. Belville [et al.] // Oncogene. — 2005. — № 24. — P. 4984–4992.
15. Носенко, О. М. Морфологічні аспекти проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кістозними доброякісними утвореннями яєчників / О. М. Носенко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2013. — Т. 18, № 12. — P. 112–120.
16. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome / A. Somunkiran [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2007. — Vol. 13. — P. 196–201.
17. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study / I. van Rooij [et al.] // Fertil Steril. — 2005. — Vol. 83. — P. 979–987.
18. Antimüllerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction / T. Brodin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — № 10. — P. 2012–2016.
19. Differential expression of anti-Müllerian hormone (amh) and anti-Müllerian hormone receptor type II (amhrII) / N. Klüver [et al.] // Developmental Dynamics. — 2007. — Vol. 236, Is. 1. — P. 271–281.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.833.24-002-071+616.721.1-007.43

СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ РАДИКУЛОПАТИИ С УРОВНЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ГРЫЖИ ПОЯСНИЧНОГО МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА

М. В. Олизарович

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: анализ неврологических проявлений при поясничном остеохондрозе с учетом визуализации пояснично-крестцового отдела позвоночника на КТ (МРТ).

Материал и методы. Исследование включало опрос пациентов и оценку клинических данных с учетом результатов нейровизуализации поясничного отдела позвоночника при КТ и МРТ. Проведен личный опрос, изучена медицинская документация и протоколы томографических исследований 60 пациентов, лечившихся в нейрохирургическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» в 2010–2011 гг.

Результаты. У большинства пациентов симптомы натяжения были выражены или резко выражены (42 чел. — 70,0 %). Отсутствовал симптом Ласега в незначительном числе случаев — у 3 (5,0 %) чел. В группе пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза двигательный дефицит отмечался у 12 (20,0 %) пациентов. Превалировало парез мышц большого пальца стопы — у 6 (10,0 %) чел. В подавляющем большинстве случаев (48 чел. — 80,0 %) снижение мышечной силы ног не установлено. Поражение сгибателей стопы превалировало над разгибателями (двукратно) ($p < 0,05$).

Заключение. Наиболее часто резко выраженный симптом Ласега встречался при выпадении межпозвонкового диска L_V-S_1 (23,3 %). Отсутствие симптомов натяжения встречалось редко (5,0 %). Выраженное превалирование клинической симптоматики в зависимости от уровня выпадения грыжи межпозвонкового диска было отмечено наиболее часто при парезе сгибателей стопы (75,0 % от всех случаев — при грыже на уровне $L_{IV}-L_V$) ($p < 0,05$). При анализе случаев пареза разгибателей стопы и мышц большого пальца стопы преобладания какого-либо вида грыжи межпозвонкового диск не установлено.

Ключевые слова: симптомы натяжения, радикулоишемия, компьютерная томография.

THE COMPARISON OF THE CLINICAL PICTURE OF RADICULOPATHY WITH THE LEVEL OF DEVELOPMENT OF HERNIA IN THE LUMBAR INTERVERTEBRAL DISK

M. V. Olizarovich

Gomel State Medical University

The aim of this study was to analyze the neurological manifestations in lumbar osteochondrosis considering the CT (MRI) imaging of the lumbosacral spine.

Material and methods. The study included a survey of patients and evaluation of clinical data with respect to the results of CT and MRI neuroimaging of the lumbar spine. We conducted personal interviews, studied medical records and protocols of tomographic studies of 60 patients treated in the neurosurgical department of the Gomel Regional Hospital within 2010–2011.

Results. Most patients (42–70.0 %) observed expressed or pronounced symptoms of tension. Lasegue symptom was absent in few cases — in 3 (5.0 %) people. Twelve (20,0 %) patients from the group of patients with neurological manifestations of lumbar osteochondrosis strength detected motor deficit. The paresis of the muscles of the big toe prevailed in 6 (10.0 %) people. In the vast majority of cases (48 people — 80.0 %), the decrease in muscle strength of legs was not found. The lesion of foot flexors prevailed over that of extensors ($p < 0.05$).

Conclusion. Most often the pronounced Lasegue symptom was found in prolapse of herniated disks L_V-S_1 (23.3 %). Absence of tension symptoms was rare (5.0%). The expressed prevalence of clinical symptomatology depending on the level of the intervertebral disc herniation was revealed most frequently in the paresis of foot flexors (75.0 % of all the cases in of hernia at $L_{IV}-L_V$ level) ($p < 0.05$). When analyzing the cases of the paresis of the extensor muscles of the foot and big toe, we did not find any prevalent kind of the herniated disc.

Key words: symptoms of tension, ischemia of the nerve root, computed tomography.

Введение

Остеохондроз позвоночника является процессом, отражающим физиологическое старение хрящевой ткани и патоморфологически проявляется снижением гидрофильности и потерей уп-

ругости пульпозного ядра межпозвонковых дисков [1]. Под влиянием физических нагрузок в фиброзном кольце образуются разрывы, проникающая через которые структуры пульпозного ядра, находящиеся под давлением 1,5–2 атмосферы,

образуют грыжу межпозвонкового диска. При этом секвестрированной грыжей называют выпадение фрагментов пульпозного ядра через трещины фиброзного кольца со смещением хряща вверх или вниз на тела позвонков, часто с потерей мигрирующим компонентом связи с межпозвонковой щелью [2].

Дискогенная радикулопатия, которую определяют как поражение спинномозговых корешков вследствие выпячивания или выпадения межпозвонкового диска, характеризуется болевым синдромом, симптомами натяжения, двигательными, чувствительными и рефлекторными расстройствами, а при компрессии сосудов — радикулоишемией с парезом мышц стопы и часто с уменьшением или исчезновением болевого синдрома вследствие диашиза [3, 4].

Как известно, сформированная грыжа межпозвонкового диска может давать клиническую картину поражения как одного, так одновременно и двух корешков на одной стороне, а при срединной локализации грыжи возникает двусторонняя радикулярная симптоматика. В таких случаях, определить уровень выпадения грыжи и ее латерализацию достоверно невозможно без применения методов компьютерной рентгеновской и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) [5].

Таким образом, только сопоставление клинических проявлений, имеющих у пациента с поясничным остеохондрозом, с результатами специальных методов диагностики и их логическое соответствие друг другу способствует постановке правильного диагноза.

Цель исследования

Анализ неврологических проявлений при поясничном остеохондрозе с учетом визуализации

пояснично-крестцового отдела позвоночника на КТ (МРТ).

Материалы и методы

Методика исследования включала опрос пациентов и оценку клинических данных с учетом результатов нейровизуализации поясничного отдела позвоночника при КТ и МРТ.

Объектом исследования был неврологический статус у пациентов с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника со сформированной грыжей межпозвонкового диска. Проведен личный опрос, изучена медицинская документация и протоколы томографических исследований 60 пациентов, лечившихся в нейрохирургическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» в 2010–2011 гг.

Проанализированы следующие показатели: поло-возрастная структура пациентов, социальный статус и тип физической нагрузки, особенность неврологического статуса при поясничном остеохондрозе, а также КТ (МРТ) данные в этой группе пациентов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистической компьютерной программы «Statistica», 11.0 («StatSoft», США). Данные обрабатывались с помощью непараметрических методов исследования. Для сравнения показателей использовали критерий Манна-Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Учитывались также абсолютные числа и относительные величины в процентах.

Результаты и обсуждение

Эпидемиология исследованной группы

Полученные нами данные по поло-возрастному составу представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов по возрасту и полу в основной группе

Возраст, лет	Количество больных, n = 60	%	Пол			
			женский	%	мужской	%
20–29	2	3,3	1	1,6	1	1,6
30–39	12	20,0	6	10,0	6	10,0
40–49	19	31,7	4	6,7	15	25,0
50–59	15	25,0	7	11,7	8	13,3
60 и старше	12	20,0	6	10,0	6	10,0
Всего	60	100,0	24	40,0	36	60,0

Как следует из данных таблицы 1, среди пациентов обследованной группы при поясничном остеохондрозе преобладают мужчины (36 человек (чел.) — 60,0 %). По возрасту — лица трудоспособного возраста от 40 до 59 лет (34 чел. — 56,7 %).

У пациентов в анамнезе установлены следующие заболевания: органов дыхания — у 14 (23,3 %) чел., эндокринопатии — у 8 (13,3 %), опорно-двигательного аппарата — у 7 (11,7 %), аллергические заболевания — у 5 (8,3 %),

нервной системы и органов чувств (кроме радикулопатии) — 2 (3,3 %) случая (случ.), отрицали патологию в процессе жизни — 6 (10,0 %) чел.

Городских пациентов было 48 (80,0 %) чел., сельских — 12 (20,0 %).

При анализе характера трудовой деятельности выявлено, что преимущественно интеллектуальная и сидячая работа была у 19 (31,7 %) чел., тяжелым физическим трудом в обследованной группе занимались 15 (25,0 %), легким и умеренным физическим трудом — 13 (21,7 %),

не работали (на пенсии или безработные) — 13 (21,7 %) чел.

Диагноз устанавливали согласно классификации, разработанной в Белорусском НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии с учетом статистической классификации МКБ 10-го пересмотра [6].

В исследованной группе диагностированы: люмбаишиалгия — 3 (5,0 %) случ., дискогенная радикулопатия L₄ — 12 (20,0 %), радикулопатия L₅ — 15 (25,0 %), радикулопатия S₁ —

17 (28,4 %) случ., бирадикулопатия — 7 (11,7 %), острая радикулопатия L₄–L₅ — 3 (5,0 %), хроническая радикулопатия L₄–L₅ — 1 (1,6 %), острая радикулопатия L₅–S₁ — 2 (3,3 %) случая.

Анализ клинических данных

Клинические маркеры болевого синдрома

Клиническим маркером болевого синдрома в нижней конечности у данной категории пациентов выступают симптомы натяжения. Нами изучен симптом Ласега как наиболее показательный. Его выраженность представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Выраженность симптомов натяжения

Степень выраженности	Число случаев	
	n	%
Отсутствуют	3	5,0
Слабо выраженный	15	25,0
Выраженный	19	31,7
Резко выраженный	23	38,3
Всего	60	100,0

Как следует из данных таблицы 2, у большинства пациентов симптомы натяжения были выражены или резко выражены (42 чел. — 70,0 %). Отсутствовал симптом Ласега в незначительном числе случаев — у 3 (5,0 %) чел., что можно было объяснить особенностью расположения нервного корешка в зоне дискордикулярного конфликта.

Характеристика неврологических расстройств

Наиболее значимым неврологическим расстройством было снижение мышечной силы в различных мышечных группах на нижней конечности, что отражало степень компрессии корешка выпавшим пульпозным ядром и факт вовлечения в дискордикулярный конфликт

одной из корешковых артерий. Величина и особенности зоны кровоснабжения данной артерии обуславливали степень и распространенность поражения мышц.

Основные проявления нарушений локомоторной функции представлены на рисунке 1.

Как видно на рисунке, в группе пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза двигательный дефицит отмечался у 12 (20,0 %) пациентов. Превалировал парез мышц большого пальца стопы — у 6 (10,0 %) чел. В подавляющем большинстве случаев (48 чел. — 80,0 %) снижение мышечной силы ног не установлено. Поражение сгибателей стопы превалировало над разгибателями (двукратно) (p < 0,05).

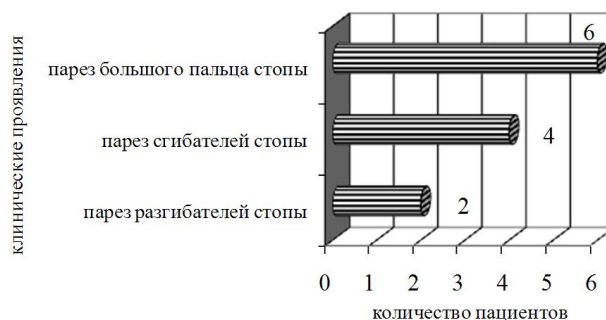


Рисунок 1 — Клинические проявления двигательных нарушений

Характеристика данных, полученных при КТ и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника

Оценку уровня поражения поясничного отдела позвоночника проводили по данным КТ и МРТ пояснично-крестцового отдела позво-

ночника. Изучали размер выпячивания всех исследованных поясничных межпозвоночных дисков, при этом в анализ были включены только те из них, размеры которых превышали физиологическую протрузию (2 мм). Данные представлены в таблице 3.

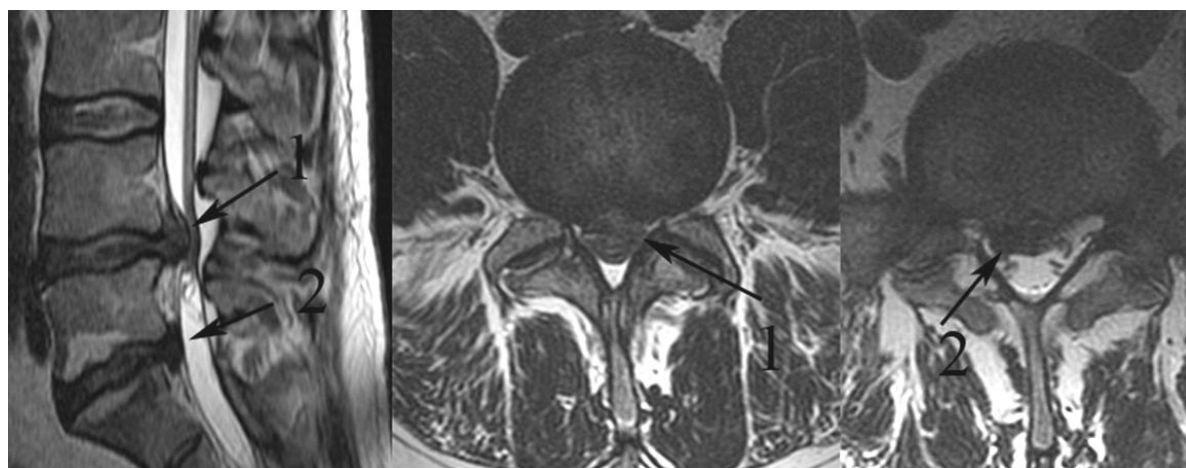
Таблица 3 — Множественность грыжевых выпячиваний на поясничном уровне

Число грыж МПД у одного пациента	Группа обследованных	
	n	%
1	49	81,7
2	9	15,0
3	2	3,3
Всего	60	100,0

Как следует из данных таблицы 3, множественные грыжевые выпячивания установлены у 11 (18,3 %) пациентов.

Наличие двух выпавших грыж межпозвонкового диска было отмечено чаще, чем трех (9 против 2), причем встречались как односторонние двойные грыжи, так и двусторонние,

что значительно влияло на клиническую картину. Вариант образования двух разносторонних грыж межпозвонкового диска у пациента Л. на уровне L_{IV-V} и L_V-S_1 представлен на рисунке 2. При этом первая из них секвестрировала вверх со смещением на заднюю поверхность тела позвонка L_{IV} .

Рисунок 2 — Грыжи МПД на уровне L_{IV-V} слева (стрелка 1) и L_V-S_1 справа (стрелка 2)

У данного пациента отмечен двусторонний радикулярный синдром. При поступлении для оперативного лечения он жаловался на сильные боли в обеих ногах, больше в левой. Корешковые боли возникли около 2 месяцев назад, причем они манифестировали с левой ноги. В рефлекторной сфере отмечалось снижение левого ахиллового и правого коленного рефлекса. Симптом Ласега был более выражен слева (30°), справа — менее выражен (70°). С учетом зон расстройства чувствительности у данного пациента диагностирована радикулопатия L_4 справа и S_1 слева.

В данном случае в связи с отсутствием эффекта от консервативного лечения у невролога и наличием грыж межпозвонкового диска, верифицированных при МРТ поясничного отдела позвоночника, проведено хирургическое лечение. Во время вмешательства использовался асимметричный двусторонний доступ с фенестрацией L_{IV-V} слева и L_V-S_1 справа.

Уровни выпадения грыж межпозвонкового диска по данным томографии у других пациентов указаны в таблице 4 без двойного счета многоуровневых вмешательств (в таблицу включали уровень с наибольшей по размеру грыжей).

Таблица 4 — Уровни выпадения грыж межпозвонкового диска

Уровень	Число случаев	
	n	%
$L_{II-L_{III}}$	1	1,7
L_{IV-L_V}	24	40,0
L_V-S_1	32	53,3
L_V-L_{VI}	3	5,0

Как следует из данных таблицы 4, наиболее часто поражение межпозвонкового диска встречалось на уровне L_V-S_I (32 чел. — 53,3 %). Наиболее редким оказалось поражение диска на уровне L_{II}-L_{III} (1 чел. — 1,7 %).

Клинико-томографические сопоставления при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза

Сопоставительный клинико-томографический анализ позволил установить уровни выпадения грыж межпозвонковых дисков как с наиболее яркими проявлениями симптомов

натяжения, так и их отсутствием (в случае нескольких грыж учитывали большую по размеру). Полученные данные представлены в таблице 5.

Как следует из данных таблицы, наиболее часто резко выраженный симптом Ласега встречался при выпадении межпозвонкового диска L_V-S_I (14 чел. — 23,3 %). Отсутствие симптомов натяжения встречалось редко (5,0 %).

Нами оценена зависимость развития мышечной слабости от локализации грыжевого выпячивания, что представлено в таблице 6.

Таблица 5 — Выраженность симптома Ласега в зависимости от уровня грыжи

Уровень	Симптом Ласега			
	резко выраженный		отсутствует	
	n	%	n	%
L _{II} -L _{III}	0	0	1	1,7
L _{IV} -L _V	6	10,0	2	3,3
L _V -S _I	14	23,3	0	0
L _V -L _{VI}	4	6,6	0	0
Всего	24	40,0	3	5,0

Таблица 6 — Слабость мышечных групп в зависимости от уровня выпадения грыжи межпозвонкового диска

Уровень	Слабость мышечной группы					
	разгибатели стопы		сгибатели стопы		мышцы большого пальца стопы	
	n	%	n	%	n	%
L _{II} -L _{III}	0	0	0	0	0	0
L _{IV} -L _V	0	0	3	75,0	3	50,0
L _V -S _I	1	50,0	1	25,0	3	50,0
L _V -L _{VI}	1	50,0	0	0	0	0
Всего	2	100	4	100	6	100

Согласно полученным данным, выраженное превалирование клинической картины в зависимости от уровня выпадения грыжи было отмечено наиболее часто при парезе сгибателей стопы ($p < 0,05$). В 75,0 % случаев его вызывала грыжа межпозвонкового диска на уровне L_{IV}-L_V. При анализе случаев пареза разгибателей стопы и мышц большого пальца стопы преобладания какого-либо вида грыжи не установлено ($p > 0,05$).

Выводы

1. Наиболее часто резко выраженный симптом Ласега встречался при выпадении межпозвонкового диска L_V-S_I (23,3 %). Отсутствие симптомов натяжения встречалось редко (5,0 %).

2. Выраженное превалирование клинической симптоматики в зависимости от уровня выпадения грыжи межпозвонкового диска было отмечено наиболее часто при парезе сгибателей стопы (75,0 % от всех случаев при грыже на уровне L_{IV}-L_V) ($p < 0,05$).

3. При анализе случаев пареза разгибателей стопы и мышц большого пальца стопы преобладания какого-либо вида грыжи межпозвонковых дисков не установлено.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Никифоров, А. С. Остеохондроз позвоночника: патогенез, неврологические проявления и современные подходы к лечению / А. С. Никифоров, О. И. Мендель // Укр. мед. часопис. — 2009. — Т. 5-6, № 3 (71). — С. 29-35.
2. Кузнецов, В. С. Вертеброневрология: клиника, диагностика, лечение заболеваний позвоночника / В. С. Кузнецов. — Минск: Книжный дом, 2004. — С. 180-191.
3. Маркин, С. П. Современный взгляд на проблему боли в позвоночнике / С. П. Маркин // Рос. мед. журн. — 2009. — № 11. — С. 15-19.
4. Парфенов, В. А. Диагноз и лечение при острых болях в нижней части спины / В. А. Парфенов // Рос. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 17-21.
5. Хинтон, Р. Боль в спине / Р. Хинтон // Неврология: учебник / М. Самуэльс [и др.]; под ред. М. Самуэльса. — М.: Практика, 1997. — С. 129-145.
6. Антонов, И. П. Классификация заболеваний периферической нервной системы / И. П. Антонов // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 1985. — № 4. — С. 481-487.

Поступила 14.05.2014

УДК 616.13/.14-091:616.831-005.036.11

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
СОСУДИСТОГО КОМПОНЕНТА КОММУНИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ
ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

С. Н. Нимер

Гомельский государственный медицинский университет

Ежегодно в мире церебральный инсульт переносят около 6 млн человек, а в России — более 450 тыс., то есть каждые 1,5 минуты у кого-то из россиян развивается это заболевание. В крупных мегаполисах России количество острых инсультов составляет от 100 до 120 в сутки.

Инсульт в настоящее время является одной из основных причин инвалидизации населения. Инвалидами становятся 70–80 % выживших после инсульта, причём примерно 20–30 % из них нуждаются в постоянном постороннем уходе.

Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. Ишемические инсульты составляют 70–85 % случаев, кровоизлияния в мозг — 20–25 % случаев, нетравматические субарахноидальные кровоизлияния — 5 % случаев.

Инсульт в настоящее время становится основной социально-медицинской проблемой неврологии.

В целом инсульт занимает второе место среди причин смерти (после острых заболеваний сердца), причём смертность среди мужчин выше, чем среди женщин.

Ключевые слова: Инфаркт мозга, клеточная и сосудистая реакция.

**PATHOMORPHOLOGICAL REACTIONS OF VASCULAR COMPONENT
OF COMMUNICATION SYSTEMS IN ACUTE DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION**

S. N. Nimer

Gomel State Medical University

Annually, about 6 million people in the world and more than 450 thousand in Russia suffer from cerebral stroke, i.e. every 1.5 minutes a Russian develops this disease. In large megalopolises of Russia, the number of acute stroke is from 100 to 120 per day.

Stroke is currently one of the main causes of disability in population. 70–80 % survivors become disabled after stroke, and approximately 20–30 % of them need constant outside care.

Among all types of stroke, ischemic brain lesions are predominant. Ischemic strokes account for 70–85 % of the cases, cerebral haemorrhage — 20–25 % of the cases, nontraumatic subarachnoid hemorrhage — 5 % of the cases.

Stroke is now becoming a major social and health issue of neurology.

In general, stroke is the second leading cause of death (after acute heart disease), and mortality in men is higher than in women.

Key words: cerebral infarction, cellular and vascular reaction.

Введение

По данным ВОЗ, смертность от инсультов составляет 12–15 % от общей смертности. В большинстве стран мира острые нарушения мозгового кровообращения входят в четверку самых частых причин смертности [6]. Не менее трети инсультов приводят к летальному исходу в остром периоде. Летальность при инсульте — 35 % в острой стадии и до 50 % к концу первого года [5, 8]. В США ежегодно регистрируется около 700 тыс. инсультов, при этом повторные инсульты составляют 200 тыс. и сопровождаются более высокой частотой смертности и инвалидности, чем первый инсульт [7].

Вероятность инсульта увеличивается более чем в десять раз у лиц, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), поэтому профилактика инсульта наиболее актуальна в этой группе населения [1, 3,

4, 5, 7, 9]. Представляет интерес изучение частоты инсульта у жителей северных территорий, где физиологические закономерности процессов, происходящих в организме человека, имеют свои особенности [2].

Материалы и методы

Использовался секционный материал 120 умерших, у которых на аутопсии обнаружены очаги острых нарушений мозгового кровообращения. В качестве контроля исследованы аналогичные участки головного мозга у 30 умерших, не страдавших патологией головного мозга. Количество и распределение наблюдений по полу, возрасту и по характеру патологического процесса представлено на рисунке 1.

Вырезку фрагментов ткани головного мозга проводили во время аутопсии в первые 6 часов после смерти и не более двух суток от начала заболевания.

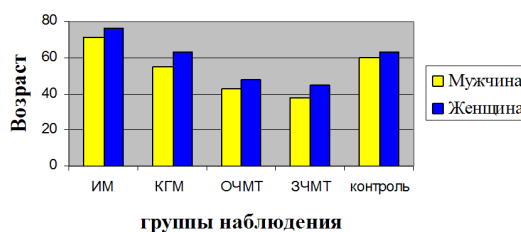


Рисунок 1 — Общая характеристика групп исследования

Материал иссекали из коры теменных долей больших полушарий на расстоянии 1–1,5 см от края очагов повреждения, которые при макроскопическом исследовании были не изменены. Все кусочки тканей фиксировали в 10 % нейтральном формалине и подвергали стандартной проводке с последующей заливкой в парафин. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 3–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии, а также окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону и на миелин — по Клювер – Барреру.

Микроморфометрическое исследование проводили с учетом классических представлений по следующей схеме: изучали серийные срезы в произвольно выбранном участке, находили гистологически удаленные друг от друга капилляры и венулы, что исключало возможность «перекрывания» параваскулярных зон разных микрососудов. При увеличении микроскопа $\times 600$ проводили подсчет абсолютного количества микро- и макроглиальных клеток (астроциты и олигодендроциты), лимфоцитов, нейтрофилов, нейронов, фибробластов, а также определяли площадь отека в 10 полях зрения вокруг каждой сосудистой единицы.

Верификацию клеток вокруг микрососудов проводили в непосредственной близости от них. Причем гистологически сосуд старались «поместить» в центр поля зрения, а также измеряли площадь отека вокруг микрососудов.

Статистический анализ полученных результатов исследования выполнен при помощи пакета программ статистического анализа «Statistica», 6.0. Проверка соответствия распределения количественных данных по закону нормального распределения проведена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описательной статистики использовали медиану (Me) 25-й и 75-й квартили (Q25 и Q75), а сравнительный анализ выполнен с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U). Корреляционный анализ выполнен при помощи критерия Кендалл – Тау. Сила корреляции определялась в зависимости от значения коэффициента корреляции: слабая корреляция — коэффициент был менее или равен 0,25; средняя корреляция — более 0,25, но менее 0,75; сильная — 0,75 и более. За уровень статистически значимых различий принят $p < 0,01$ [42].

Результаты
В качестве группы при острых нарушениях мозгового кровообращения изучен секционный материал 120 образцов тканей головного мозга лиц, скончавшихся от инфарктов и кровоизлияний в головном мозге. Также как и во всех группах изучали капилляры и венулы в коре полушарий большого мозга и их непосредственное клеточное микроокружение.

Проведенное морфометрическое исследование элементов непосредственного микроокружения капилляров и венул при инфарктах мозга и кровоизлияниях в головной мозг показало наличие достоверных различий между морфометрическими показателями, поэтому указанные патологические процессы разделили на кровоизлияние в головном мозге (КГМ) и инфаркты мозга (ИМ).

Микрососуды в коре полушарий головного мозга и их непосредственное клеточное микроокружение представлены на рисунках 2 и 3.

Выявлено, что при ОНМК вокруг капилляров и венул встречается нейроны, глиальные клетки, лимфоциты, нейтрофилы и единичные фибробласты. Данные о количественных показателях элементов микроокружения сосудов головного мозга в группе ОНМК по сравнению с группой контроля представлены в таблицах 1 и 2.

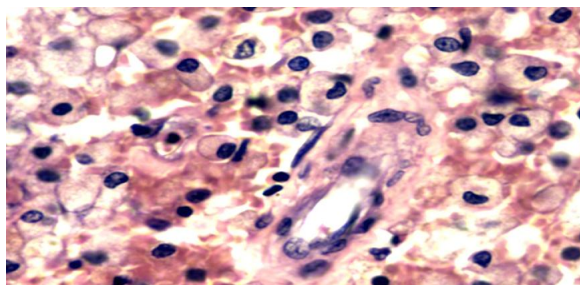


Рисунок 2 — Клеточное микроокружение венулы в коре больших полушарий при ОНМК

Просвет сосуда пустой, в нервных клетках гидропическая дистрофия, спонгиоз и кистоз глии, перичеллюлярный отек. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 600$ (мужчина 56 лет)

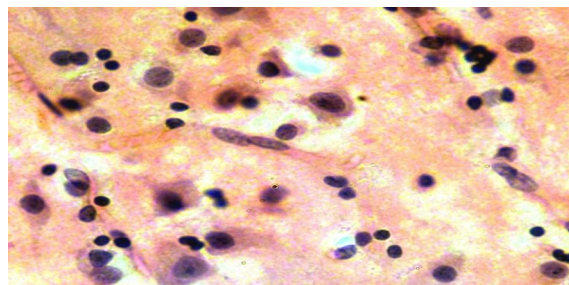


Рисунок 3 — Клеточное микроокружение капилляра в коре больших полушарий при ОНМК

Зернистая дистрофия нейронов, спонгиоз и кистоз глии, периваскулярный и перичеллюлярный отек. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 600$ (мужчина 56 лет)

Таблица 1 — Морфометрические показатели клеток окружения капилляров коры полушарий головного мозга при ОНМК

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	контроль		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 6,0)	3,0 (1,0; 4,0)	-4,316	< 0,...01
Нейроны	5,5 (4,0; 8,0)	6,5 (5,0; 9,0)	1,448	0,148
Клетки глии	12,0 (9,0; 14,0)	15,0 (12,0; 17,0)	3,465	< 0,...01
Нейтрофилы	6,0 (5,0; 6,0)	2,0 (2,0; 3,0)	-5,731	< 0,...01

Таблица 2 — Морфометрические показатели клеток окружения венул коры полушарий головного мозга при ОНМК

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	контроль		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 5,0)	1,0 (0,0; 2,0)	-5,822	<0,...01
Нейроны	6,0 (5,0; 7,0)	13,5 (10,0; 18)	5,238	<0,...01
Клетки глии	10,0 (10,0; 12)	15,0 (10,0; 18)	3,302	<0,...01
Нейтрофилы	6,5 (6,0; 7,0)	1,0 (1,0; 2,0)	-6,423	<0,...01

Как следует из данных таблиц 1 и 2, вокруг капилляров при ОНМК по сравнению с контрольной группой статистически значимо увеличивается количество лимфоцитов и нейтрофилов, происходит уменьшение количественных показателей клеток глии ($p < 0,01$). Вокруг венул при ОНМК по сравнению с кон-

трольной группой значимо увеличивается количество нейтрофилов и лимфоцитов и происходит уменьшение количественных показателей нейроглиального комплекса.

Количественные показатели клеток периваскулярных зон микрососудов головного мозга при ЧМТ и ОНМК представлено в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 — Морфометрические показатели клеток окружения капилляров коры полушарий головного мозга при ОНМК и ЧМТ

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	ЧМТ		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 6,0)	6,0 (5,0; 8,0)	-2,854	<0,...01
Нейроны	5,5 (4,0; 8,0)	9,0 (8,0; 9,0)	-4,495	<0,...01
Клетки глии	12,0 (9,0; 14,0)	5,5 (5,0; 7,0)	6,447	<0,...01
Нейтрофилы	6,0 (5,0; 6,0)	7,0 (6,0; 8,0)	-2,444	<0,...01

Таблица 4 — Морфометрические показатели клеток окружения венул коры полушарий головного мозга при ОНМК и ЧМТ

Показатели	Me (Q25; Q75)		U	Уровень значимости p
	ОНМК	ЧМТ		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 5,0)	7,0 (5,0; 8,0)	-3,531	<0,...01
Нейроны	6,0 (5,0; 7,0)	8,0 (8,0; 9,0)	-5,111	<0,...01
Клетки глии	10,0 (10,0; 12,0)	6,5 (6,0; 8,0)	6,651	<0,...01
Нейтрофилы	6,5 (6,0; 7,0)	6,0 (6,0; 7,0)	0,593	0,553

Показано, что вокруг капилляров при ОНМК по сравнению с группой ЧМТ статистически значимо увеличивается количество лимфоцитов и нейтрофилов и происходит уменьшение количественных показателей нейронов и глиальных клеток, $p < 0,001$. Вокруг венул при ОНМК по сравнению с группой ЧМТ статистически зна-

чимо увеличивается количество лейкоцитов и происходит уменьшение количественных показателей нейронов и глиальных клеток, $p < 0,001$.

Данные о количественных показателях элементов микроокружения сосудов головного мозга в группе ОНМК по сравнению с группой ОЧМТ представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 — Морфометрические показатели клеток окружения капилляров коры полушарий головного мозга при ОНМК и ОЧМТ

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	ОЧМТ		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 6,0)	8,0 (8,0; 10,0)	-6,400	<0,...01
Нейроны	5,5 (4,0; 8,0)	6,0 (5,0; 8,0)	-1,176	0,240
Клетки глии	12,0 (9,0; 14,0)	18,0 (17,0; 19,0)	-6,145	<0,...01
Нейтрофилы	6,0 (5,0; 6,0)	11,0 (10,0; 12,0)	-6,116	<0,...01

Таблица 6 — Морфометрические показатели клеток окружения венул коры полушарий головного мозга при ОНМК и ОЧМТ

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	ОЧМТ		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 5,0)	6,0 (5,0; 7,0)	-3,984	<0,...01
Нейроны	6,0 (5,0; 7,0)	9,5 (9,0; 10,0)	-6,574	<0,...01
Клетки глии	10,0 (10,0; 12,0)	22,0 (20,0; 22,0)	-6,742	<0,...01
Нейтрофилы	6,5 (6,0; 7,0)	11,0 (10,0; 12,0)	-6,264	<0,...01

Показано, что вокруг капилляров при ОНМК по сравнению с группой ОЧМТ статистически значимо увеличивается количество лимфоцитов и нейтрофилов и происходит уменьшение количественных показателей глиальных клеток, $p < 0,001$. Вокруг венул при ОНМК по сравнению с группой ОЧМТ статистически зна-

чимо увеличивается количество лейкоцитов, $p < 0,001$, и происходит уменьшение количественных показателей нейронов и глиальных клеток, $p < 0,001$. Данные о количественных показателях элементов микроокружения сосудов головного мозга в группе ОНМК по сравнению с группой ЗЧМТ представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 — Морфометрические показатели клеток окружения капилляров коры полушарий головного мозга при ОНМК и ЗЧМТ

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	ЗЧМТ		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 6,0)	4,0 (3,0; 5,0)	3,995	0,000
Нейроны	5,5 (4,0; 8,0)	7,0 (5,0; 8,0)	-1,222	0,222
Клетки глии	12,0 (9,0; 14,0)	24,0 (22,0; 25,0)	-6,680	< 0,...01
Нейтрофилы	6,0 (5,0; 6,0)	6,5 (6,0; 8,0)	-2,015	< 0,...01

Таблица 8 — Морфометрические показатели клеток окружения венул полушарий головного мозга при ОНМК и ЗЧМТ

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	ЗЧМТ		
Лимфоцит	5,0 (4,0; 5,0)	4,0 (3,0; 4,0)	3,543	0,000
Нейроны	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 8,0)	-0,511	0,610
Клетки глии	10,0 (10,0; 12,0)	22,0 (18,0; 24,0)	-6,692	0,000
Нейтрофилы	6,5 (6,0; 7,0)	9,0 (9,0; 10,0)	-5,391	0,000

Показано, что вокруг капилляров при ОНМК по сравнению с группой ЗЧМТ статистически значимо увеличивается количество лимфоцитов и нейтрофилов и происходит уменьшение количественных показателей глиальных клеток, $p < 0,001$. Вокруг венул при

ОНМК были получены аналогичные данные, кроме нейронов.

Данные о количественных показателях элементов микроокружения сосудов головного мозга в группе ОНМК по сравнению с группой ИМ представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 — Морфометрические показатели клеток окружения капилляров коры полушарий головного мозга при ОНМК и ИМ

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	ИМ		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 6,0)	3,5 (2,0; 4,0)	4,480	0,000
Нейроны	5,5 (4,0; 8,0)	5,0 (3,0; 5,0)	2,415	0,000
Клетки глии	12,0 (9,0; 14,0)	9,0 (9,0; 12,0)	1,344	0,179
Нейтрофилы	6,0 (5,0; 6,0)	4,0 (2,0; 5,0)	3,323	0,000

Таблица 10 — Морфометрические показатели клеток окружения венул коры полушарий головного мозга при ОНМК и ИМ

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	ИМ		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 5,0)	2,0 (2,0; 3,0)	5,726	0,000
Нейроны	6,0 (5,0; 7,0)	4,0 (3,0; 5,0)	5,358	0,000
Клетки глии	10,0 (10,0; 12,0)	11,0 (9,0; 13,0)	-0,247	0,805
Нейтрофилы	6,5 (6,0; 7,0)	3,0 (2,0; 4,0)	6,086	0,000

В группе ОНМК по сравнению с группой кровоизлияний в головном мозге статистически значимо увеличивается количество лимфоцитов и нейтрофилов и происходит уменьшение количественных показателей нейронов, $p < 0,001$.

Данные о количественных показателях элементов микроокружения сосудов головного мозга в группе ОНМК по сравнению с группой КГМ представлены в таблицах 11 и 12.

В группе ОНМК, по сравнению с группой инфаркта мозга, статистически значимо увеличивается количество нейтрофилов и происходит уменьшение количественных показателей нейронов и глиальных клеток, $p < 0,001$.

Также был проведен корреляционный анализ полученных морфометрических данных для показателей группы ОНМК, данные представлены на рисунке 3.

Таблица 11 — Морфометрические показатели клеток окружения капилляров коры полушарий головного мозга при ОНМК и КГМ

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	КГМ		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 6,0)	4,0 (3,0; 6,0)	1,339	0,181
Нейроны	5,5 (4,0; 8,0)	4,0 (3,0; 5,0)	3,216	0,000
Клетки глии	12,0 (9,0; 14,0)	9,0 (8,0; 9,0)	3,078	0,000
Нейтрофилы	6,0 (5,0; 6,0)	5,0 (3,0; 5,0)	3,267	0,000

Таблица 12 — Морфометрические показатели клеток окружения венул коры полушарий головного мозга при ОНМК и КГМ

Учитываемые клетки	Me (Q25; Q75)		U	Статистическая значимость (p)
	ОНМК	КГМ		
Лимфоциты	5,0 (4,0; 5,0)	3,9 (3,1; 5,9)	0,464	0,643
Нейроны	6,0 (5,0; 7,0)	4,1 (3,0; 5,2)	4,201	0,000
Клетки глии	10,0 (10,0; 12,0)	8,9 (8,1; 8,9)	3,916	0,000
Нейтрофилы	6,5 (6,0; 7,0)	4,9 (2,9; 4,9)	4,662	0,000

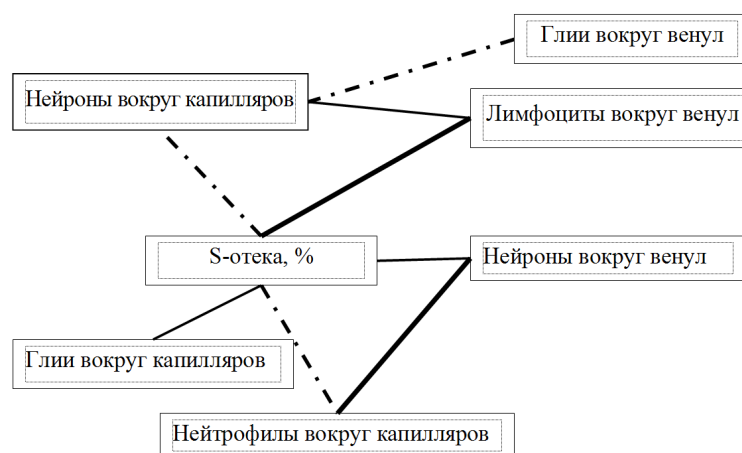


Рисунок 3 — Корреляционные взаимосвязи элементов клеточного микроокружения при ОНМК
 Сплошная жирная линия — средняя корреляция, линия с точкой — отрицательная тенденция, сплошная тонкая линия — слабая корреляция

Корреляционный анализ показал, что при ОНМК определяются следующие типы корреляционных зависимостей:

- прямые корреляционные связи слабой степени — между количеством глиальных клеток вокруг капилляров и S-отека, % ($r = 0,279$, $p = 0,030$), между количеством лимфоцитов вокруг венул и между количеством нейронов вокруг капилляров ($r = -0,263$, $p = 0,042$), между количеством нейронов вокруг венул и S-отека, % ($r = -0,255$, $p = 0,048$);

- прямые корреляционные связи средней степени — между количеством лимфоцитов вокруг венул и S-отека, % ($r = -0,255$, $p = 0,048$), между количеством нейронов вокруг венул и между количеством нейтрофилов вокруг капилляров ($r = -0,337$, $p = 0,009$);

- на уровне тенденций наблюдались корреляционные связи — между количеством глиальных клеток вокруг венул и между количеством нейронов вокруг капилляров ($r = -0,235$, $p = 0,069$), между количеством лимфоцитов вокруг капил-

ляров и S-отека, % ($r = -0,216$, $p = 0,094$), между количеством нейтрофилов вокруг капилляров и S-отека, % ($r = -0,249$, $p = 0,053$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бурчинский, С. Г. Современные подходы к нейропротекции / С. Г. Бурчинский // Новости мед. фарм. — 2004. — № 10–11. — С. 6–7.
2. Бутиков, В. Н. Роль территориального регистра инсульта в оценке проблемы острых нарушений мозгового кровообращения / В. Н. Бутиков, Г. О. Пенина // Bulletin of the International Scientific Surgical Association (ISSN 1818-0698). — 2009. — Vol. 4, № 1. — С. 40–43.
3. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М., 2001. — С. 328.
4. Парфенов, В. А. Повторный ишемический инсульт и его профилактика у больных с артериальной гипертензией / В. А. Парфенов, С. В. Гурак // Журн. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова. Инсульт. 2005. — № 14. — С. 3–7.

5. Яхно, Н. Н. Инсульт как медико-социальная проблема / Н. Н. Яхно, Б. С. Виленский // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 12. — С. 807–815.

6. Bogousslavsky, J. The global stroke initiative, setting the context with the International Stroke Society / J. Bogousslavsky // J. Neurol. Sciences. — 2005. — Vol. 238, Sup. 1. — IS. 166.

7. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline / R. L. Sacco [et al.] // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 577–617.

8. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей» / И. В. Дамулин [и др.]; под ред. Н. Н. Яхно. — М.: Медицина, 2005. — Т. 1. — С. 231–302.

9. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / E. Touze [et al.] // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. 2748–2755.

Поступила 15.05.2014

УДК 616.61/.617-002-078.73

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С УРОПАТИЯМИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Г. Н. Дранник, В. Ф. Петербургский, В. Э. Дриянская, Н. А. Калинина, И. В. Багдасарова, Ф. З. Гайсенюк, О. В. Лавренчук, Т. В. Порошина, Н. А. Севастьянова

**Институт урологии НАМН Украины, г. Киев
Институт нефрологии НАМН Украины, г. Киев**

Цель: определить роль и значимость исследования про- (TNF- α , IL-23, MCP-1) и противовоспалительного (TGF- β) цитокинов крови и мочи у детей с уропатиями верхних мочевых путей (УВМП).

Материалы и методы. С помощью ИФА исследовали уровни цитокинов в крови и моче у 52 детей с УВМП (1 группа), у 43 — без УВМП (2 группа) с наличием инфекций мочевой системы (ИМС).

Результаты. Показано достоверное повышение уровней исследованных цитокинов в 1 и 2 группах. Показатели TNF- α и TGF- β мочи считаем диагностическими маркерами воспаления и фиброза, в том числе после реконструктивных операций, а MCP-1 в крови — остро/обострения хронического пиелонефрита.

Заключение. У детей с врожденными уропатиями уровни в моче TNF- α и TGF- β могут выступать дополнительными диагностическими и прогностическими маркерами, в том числе в динамике лечения с использованием нефропротекции.

Ключевые слова: цитокины, уропатии верхних мочевых путей у детей, пиелонефрит.

THE STUDY OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH UROPATHY OF THE UPPER URINARY TRACTS

G. N. Drannik, V. F. Peterburgskiy, V. E. Driyanskaya, N. A. Kalinina, I. V. Bagdasarova, F. Z. Gayseniuk, O. V. Lavrenchuk, T. V. Poroshina, N. A. Sevastyanova

**Institute of Urology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev
Institute of Nephrology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev**

The purpose of the work is to study the role and significance of the research for pro- (TNF- α , IL-23, MCP-1) and anti-inflammatory (TGF- β) blood cytokines in blood and urine in children with uropathy of the upper urinary tracts (UUUT).

Material and methods. 52 children with UUUT (1 group) and also 43 children free of UUUT with the infected urinary system (2 group) were examined. The immuno-enzymic method ELISA and the corresponding test-systems were used to study the levels of cytokines in blood and urine.

Results. The analysis showed a significant increase in the levels of all the studied pro- (TNF- α , MCP-1, IL-23) and anti-inflammatory (TGF- β) cytokines in the blood of the patients in groups 1 and 2. The levels of TNF- α and TGF- β in urine are considered as diagnostic markers of inflammation and fibrosis, including the state after reconstructive surgery, and that of MCP-1 in blood — as acute aggravation of chronic pyelonephritis.

Conclusion. The TNF- α and TGF- β levels in blood of the children with congenital uropathy can be additional diagnostic and prognostic markers and also in the dynamics of the treatment with nephroprotection.

Key words: cytokines, uropathy of the upper urinary tracts, pyelonephritis.

Введение

Врожденные уретериты верхних мочевых путей (УВМП) занимают значимое место в структуре заболеваний, формирующих нефросклероз, артериальную гипертензию и хроническую почечную недостаточность у детей. Показано, что формирование нефросклероза при мегауретере (МУ) и рефлюксе (Р) обусловлено взаимодействием ряда факторов: нарушение гидродинамики, повышение давления в лоханках, хроническая инфекция мочевой системы (ХИМС) и др. [1, 2]. В результате воспаления в почечной паренхиме происходит повреждение интерстиция и формирование тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ), в основе которого лежат процессы накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса — фибронектина, коллагена, ламинина и гепарансульфатпротеогликанов, а также апоптоз тубулярных клеток, что приводит к атрофии канальцев, расширению интерстициального объема и гибели перитубулярных капилляров.

В основе воспалительно-репаративных процессов лежат как локальные, так и системные реакции, которые регулируются интегральной системой межклеточных взаимодействий в условиях синтеза комплекса биологически активных соединений. Центральным звеном этих механизмов является активация тубулярных эпителиальных клеток с продукцией молекулярных медиаторов воспаления и фиброза — тумор-некротического фактора (TNF- α), моноцитарного хемотрактантного протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста-бета 1 (TGF- β 1), которые осуществляют паракринно-аутокринную регуляцию процессов формирования и прогрессирования ТИФ [3–5].

Результаты исследований указывают на важную роль цитокинов в развитии склерозирования интерстиция почек, предлагается использование цитокинов для мониторинга состояния почечной ткани и иммунной системы в целом [6–8].

Наше внимание при определении генеза нарушений при УВМП и роли цитокинового звена иммунитета привлекли провоспалительные медиаторы (TNF- α , IL-23, MCP-1), а также противовоспалительный TGF- β 1.

TNF- α продуцируется преимущественно моноцитами/макрофагами, клетками эндотелия, влияет на эндотелий сосудов, усиливая экспрессию на нем молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, имеет хемотаксическое действие на разные клетки, обуславливает синтез белков острой фазы воспаления, то есть он регулирует цитокиновый каскад и является причиной воспаления и местной деструктивной реакции [9].

IL-23 — важное звено воспалительного ответа, направленное против инфекции, регу-

лирует стимуляцию матричной металлопротеазы, повышает ангиогенез и уменьшает Т-клеточную инфильтрацию CD8+. IL-23 при взаимодействии с IL-6 и TGF- β стимулирует образование CD4+-клеток, что важно для противоинфекционной защиты [10].

Считаем важным анализ особенностей MCP-1, который обеспечивает накопление моноцитов/макрофагов, лимфоцитов в очаге воспаления, активацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, регуляцию воспаления, развитие тубулоинтерстициального фиброза путем активации синтеза макрофагами TGF- β 1 [4, 11].

В условиях повышения его продукции, в том числе Т-регуляторными клетками происходит трансформация резидентных фибробластов в миофибробласты — основные профиброгенные клетки. TGF- β 1 принимает участие в регуляции процессов пролиферации, дифференциации, миграции и апоптоза, индуцирует образование экстрацеллюлярных матриксных протеинов (коллагенов I, II, V типов, а также фибронектина и протеогликанов), также под его воздействием усиливается синтез ингибиторов протеаз и снижается секреция самих протеаз, деградирующих матрикс [12, 13]. Одновременно с противовоспалительным эффектом TGF- β 1 проявляет выраженное просклеротическое действие за счет стимуляции фибробластов, и экспериментальные данные демонстрируют, что на этапах развития хронической почечной недостаточности высокий уровень TGF- β 1 коррелирует с развитием фиброза почки [4, 8].

Цель исследования

Изучение уровня провоспалительных (TNF- α , IL-23, MCP-1) и противовоспалительного (TGF- β) цитокинов в крови и моче детей с УВМП для представления об их роли в патологии, значения как диагностических и прогностических маркеров, в том числе после реконструктивных операций.

Материал и методы

Обследовано 52 ребенка (от 8 месяцев до 12 лет) с УВМП (МУ — 18, Р — 34) и 43 — аналогичного возраста без УВМП и с наличием ИМС, из которых острый/обострение хронического пиелонефрита (ПН) выявлено, соответственно, у 9 и 17 больных. 34 пациентам с УВМП без признаков ИМС проведено оперативное реконструктивное лечение. У всех детей после операции удалось достигнуть восстановления уродинамики.

Тестирование цитокинов проводилось с помощью иммуноферментного метода на анализаторах Stat Fax 303 Plus и «SunRise TouchScreen» с использованием тест-систем «УкрмедДон» (Донецк, Украина), DRG (Германия) и «Invitrogen» (США). Границы нормальных значений указанных иммунологических параметров были получены на основе результатов исследования 15 ус-

ловно здоровых детей. Результаты выражали в единицах массы (пкг) на единицу объема (мл).

Результаты обработаны с помощью программы «MedStat» (Украина); для сравнения показателей независимых групп в случае параметрического распределения использовали критерий Стьюдента, непараметрического — Вилкоксона. Достоверной считали разницу при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Уровень цитокинов в крови определяли у больных с УВМП (МУ и Р). По данным средних показателей TNF- α , MCP-1, IL-23 и TGF- β 1 не выявлено разницы между больными с МУ без признаков Р и с Р — соответственно, $p = 0,943$; $0,493$; $0,808$ и $0,375$, поэтому далее анализировали объединенную группу детей с УВМП (1 группа — 43 больных) в сравнении с детьми без этой патологии с наличием ИМС (2 группа — 26 больных), а также с диагностированным острым/обострением хронического ПН при наличии уропатии (3 группа — 9 больных) и без нее (4 группа — 17 больных).

Выявлено достоверное повышение средних уровней всех исследованных цитокинов крови у больных 1 и 2 групп в сравнении с нормой ($p < 0,001$). Сравнение этих групп показало отсутствие разницы в показателях IL-23 ($p = 0,723$), MCP-1 ($p = 0,311$), TGF- β 1 ($p = 0,248$), у пациентов 1 группы обращает на себя внимание тенденция к более высоким уровням TNF- α — $76,7 \pm 10$ и $35,2 \pm 2,8$ ($p = 0,080$) (рисунок 1).

Соответственно, имеет место тенденция к повышению соотношения TNF- α /TGF- β ($p = 0,092$) у пациентов с УВМП.

Не выявлено корреляции (коэффициент Пирсона) в 1 и 2 группах, соответственно, между TNF- α и TGF- β — $p = 0,756$ и $0,243$, а также между MCP-1 и TGF- β — $p = 0,095$ и $0,264$.

При УВМП у детей с наличием активного воспаления в почках (3 группа) достоверно выше уровень провоспалительного MCP-1 (рисунок 2) (у 80 % превышал 200 пкг/мл), тогда как средние показатели TNF- α и IL-23 не отличались (рисунки 3 и 4).

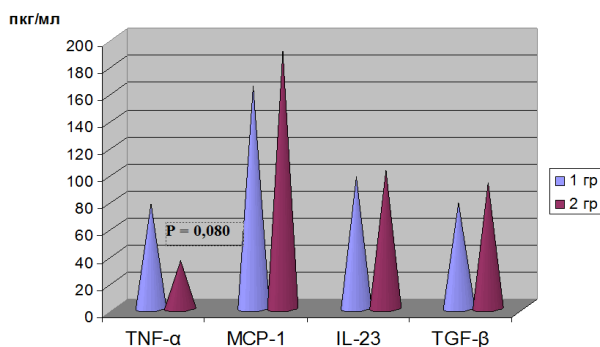


Рисунок 1 — Средние уровни цитокинов в крови больных 1 и 2 групп

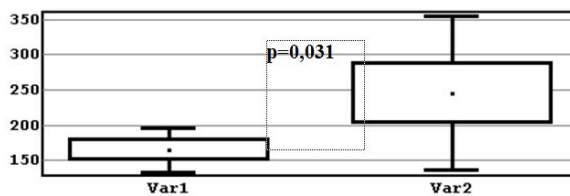


Рисунок 2 — Уровень MCP-1 в крови больных 1 (Var1) и 3 (Var2) групп.

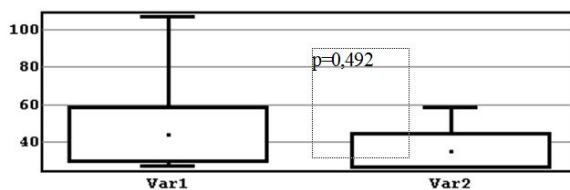


Рисунок 3 — Уровень TNF- α в крови больных 1 (Var1) и 3 (Var2) групп



Рисунок 4 — Уровень IL-23 в крови больных 1 (Var1) и 3 (Var2) групп

Анализ показал, что у детей без УВМП с ХИМС также происходит повышение уровней МСР-1 крови при остром/обострении ПН (4 группа) — $261,6 \pm 19,5$ и $189,7 \pm 20,0$ пкг/мл (2 группа) ($p = 0,019$), тенденция к повышению TNF- α ($p = 0,080$), тогда как разница средних уровней IL-23 недостоверна ($p = 0,766$). Таким образом, повышение уровней МСР-1 в крови является предиктором развития воспалительного процесса в почках как для пациентов с УВМП, так и у больных с ИМС без этой патологии. Обращает на себя внимание, что в 4 группе у 60 % TNF- α выше 40 пкг/мл, тогда как в

1 группе такой уровень отмечен у 100 % детей, то есть при УВМП уровень этого провоспалительного монокина у всех больных такой, как у большинства пациентов при активном воспалении в почках без нарушения уродинамики.

Исследования показали, что в 1 группе не выявлено разницы уровней TNF- α и TGF- β 1 у больных МУ без Р и с Р (МУ+Р) — соответственно, $p = 0,899$ и $p = 0,408$; сравнение с нормой у здоровых лиц показало повышение у этих пациентов уровней TNF- α и TGF- β 1 ($p < 0,001$) (рисунок 5), разница МСР-1 недостоверна (распределение показателей от 0 до 270 пкг/мл) ($p = 0,952$).

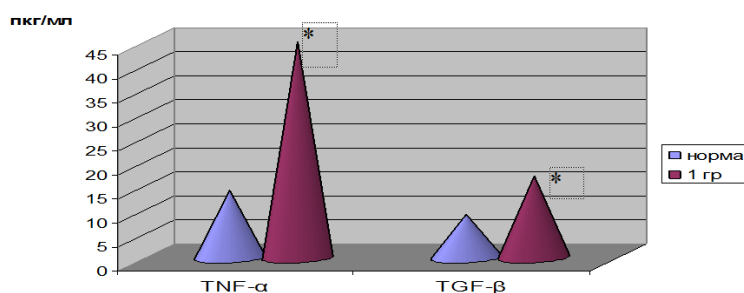


Рисунок 5 — Средние уровни цитокинов мочи больных 1 группы в сравнении с показателями здоровых детей
* — разница достоверна ($p < 0,001$)

Уровень цитокинов в моче детей 2 группы не определяли, однако провели их сравнение в 1 и 3 группах, было выявлено достоверное повышение уровня TNF- α в моче у детей с наличием

клинико-лабораторных признаков пиелонефрита (3 группа) (рисунок 6), который в 8 раз превышал уровень нормы (у 100 % выше 60 пкг/мл), тогда как уровни TGF- β не отличались (рисунок 7).

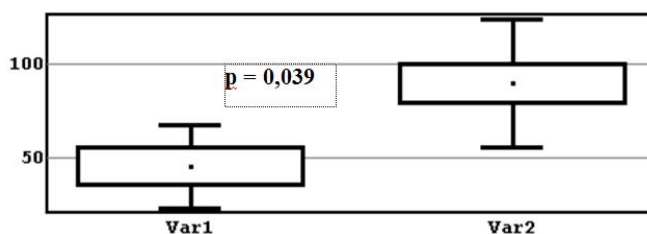


Рисунок 6 — Уровень TNF- α в моче больных 1 группы без воспаления почек (Var1) и у пациентов с ПН (Var2)

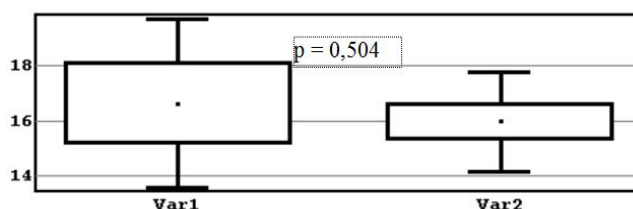


Рисунок 7 - Уровень TGF- β в моче больных 1 группы без воспаления почек (Var1) и у пациентов с ПН (Var2)

Через 12 месяцев после оперативного лечения в 1 группе не выявлено достоверного снижения в моче средних уровней TNF- α и TGF- β 1, которые превышали норму ($p < 0,001$), а профиброзный фактор роста даже повышался (рисунок 8). Можно было бы надеяться хотя

бы на позитивный противовоспалительный эффект такой динамики TGF- β 1, но через год не происходило достоверных изменений про- и противовоспалительного баланса по данным соотношения TNF- α /TGF- β 1 — соответственно, 3,5 [0,8; 4,1] и 3,2 [1,1; 4,7] ($p = 0,427$).

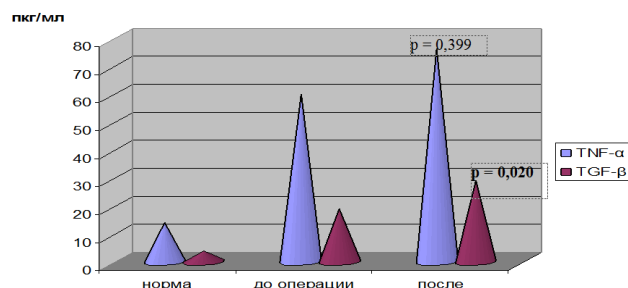


Рисунок 8 — Уровень TNF-α и TGF-β в моче больных 1 группы до и через год после операции

Индивидуальный анализ показал снижение через год в моче уровня TNF-α у 32 % детей, то есть степени провоспалительных реакций. У 24 % больных констатировано снижение уровней TGF-β 1 до нормы ($6,1 \pm 1,4$ в сравнении с $3,7 \pm 1,1$ пкг/мл, $p = 0,318$), у 76 %, несмотря на восстановление уродинамики мочевых путей, показатели выше фоновых — $36,5 \pm 3,3$ и $19,3 \pm 2,2$ пкг/мл ($p < 0,001$). Эти данные указывают на то, что у большинства детей сохраняется

активность воспаления и угроза прогрессирования ГИФ оперированной почки. Это согласуется с данными других авторов, что после реконструктивных операций у части больных сохраняются признаки нарушений функций почки с последующим ее ухудшением [14, 15].

МСР-1 в моче до операции определялся у 20 % здоровых детей, а у больных 1 группы — у 8 из 35 обследованных (23 %), через 12 месяцев после операции — у 6 из 32 (19 %) (рисунок 9).

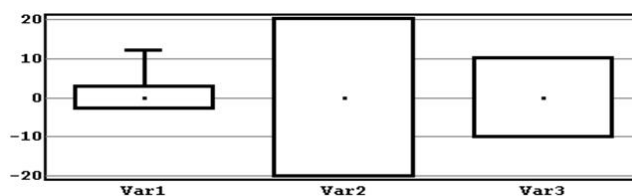


Рисунок 9 — Уровень МСР-1 в моче здоровых детей (Var1), а также больных 1 группы до (Var2) и после (Var3) операции
 $P_{1-2} = 0,869$; $P_{1-3} = 0,950$; $P_{2-3} = 0,650$

Таким образом, уровень провоспалительного МСР-1 у детей с УВМП не может служить прогностическим либо диагностическим маркером. Однако наличие его в моче на фоне повышенного уровня в крови необходимо учитывать в целях своевременной диагностики ПН.

При УВМП даже без клинически диагностированного ПН имеют место про- и противовоспалительные реакции, что выявляет анализ соответствующих цитокинов крови в сравнении как со здоровыми, так и детьми с наличием ИМС. Уровни в моче детей УВМП провоспалительного TNF-α и просклеротического TGF-β являются неинвазивными и диагностично информативными показателями, что позволяет использовать их в качестве маркеров восстановления или нарушения функционального состояния почки в послеоперационном периоде для своевременного контроля за эффективностью лечебных мероприятий.

Выводы

1. Считаю целесообразным определение провоспалительного TNF-α и просклеротического TGF-β в моче как диагностических маркеров патологического процесса в почке, его

прогрессирования и риска нефросклероза у детей с врожденными уропатиями.

2. У детей с УВМП высокие уровни в крови МСР-1 (> 200 пкг/мл), а в моче — TNF-α (> 60 пкг/мл) являются предикторами активно воспалительного процесса в почках.

3. Через год после оперативного лечения у 70 % в моче сохраняется высокий средний уровень и TNF-α, и TGF-β, что отражает наличие как воспалительных, так и склеротических процессов и свидетельствует о целесообразности наблюдения в динамике и использования нефропротекции у таких пациентов.

4. Определение провоспалительного МСР-1 только в моче при УВМП малоинформативно, однако при высоких его показателях и в крови, и в моче может быть дополнительным признаком пиелонефрита у этих пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хворостов, И. Н. Обструктивная уропатия / И. Н. Хворостов, С. Н. Зоркин, И. Е. Смирнов // Урология. — 2005. — №4. — С. 73–76.
2. Оптимизация диагностической и лечебной тактики при первичном мегауретере у детей / Е. И. Юшко [и др.] // Урология. — 2007. — № 3. — С. 81–87.
3. George, Cr. From Fahrenheit to cytokines: fever, inflammation and the kidney / Cr. George // J. Nephrol. — 2006. — Sup. 10. — P. 88–97.

4. Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury / R. Misseri [et al.] // *J Surg Res.* — 2004. — Vol. 119. — P. 149–159.
5. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. J. / L. D. Satish [et al.] // *J. of interferon & cytokine research.* — 2009. — Vol. 29, № 6. — P. 3313–3326.
6. Маянский, А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // *Цитокины и воспаление.* — 2003. — № 3. — С. 15–18.
7. Биомаркеры воспаления у детей с обструктивными уropатиями / Д. А. Морозов [и др.] // *Цитокины и воспаление.* — 2010. — № 2. — С. 11–17.
8. Klahr, S. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / S. Klahr, J. J. Morrisey // *Kidney Int.* — 2000. — Sup. 75. — P. 7–14.
9. Schouten, W. E. Monocyte activation in peripheral blood and dialyser eluates: phenotypic profile and cytokine release / W. E. Schouten, M. P. Grooteman // *Nephron.* — 2002. — Vol. 91, № 4. — P. 646–652.
10. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y. Zheng [et al.] // *Eastham Nature.* — 2009. — Vol. 445. — P. 648–651.
11. Heymann, F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke // *Inflamm Allergy Drug Targets.* — 2009. — Sep. 8 (4). — P. 307–318.
12. Walker, L. S. K. CD4+CD25+Treg: divide and rule? / L. S. K. Walker // *Immunology.* — 2007. — Vol. 111, Is. 2. — P. 129–132.
13. Wang, W. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases / W. Wang, V. Koka, H. Y. Lan // *Nephrology.* — 2005. — Vol. 10. — P. 48–56.
14. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей / Н. А. Пекарева [и др.] // *Педиатрия.* — 2008. — Т. 87, № 3. — С. 23–27.
15. Развитие почек в отдаленные сроки после коррекции первичных нерефлюксирующих форм мегауретера / А. Л. Ческис [и др.] // *Урология.* — 2006. — № 5. — С. 74–80.

Поступила 30.05.2014

УДК 616.322-002.2-053.2:579.861.2]-085.33

АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА У ДЕТЕЙ ГРОДНЕНСКОГО РЕГИОНА, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

П. Г. Бедин, С. А. Ляликов, Т. В. Некрашевич, Н. Г. Солтан,
Л. В. Новомлинова, И. П. Карташевич

Гродненский государственный медицинский университет
Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

Цель: оценить чувствительность золотистого стафилококка к основным антибактериальным препаратам у детей Гродненского региона.

Материалы и методы. Проанализированы результаты исследования всех поступивших в Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья в 2010 г. мазков с миндалин (788), от детей, страдающих хроническим тонзиллитом. Медиана возраста обследованных детей составила 8 лет, интерквартильный размах — 4–13 лет. Посев, культивирование, идентификация и определение антибактериальной чувствительности проводились согласно действующей инструкции.

Результаты. Получено 1000 культур, принадлежащих к 14 семействам, родам и видам микроорганизмов. У 578 человек была изолирована монокультура, у 200 — 2, у 7 — 3 культуры бактерий. В одном случае рост как бактерий, так и грибов отсутствовал. Золотистый стафилококк был выделен у 289 пациентов. В 66,7 % случаев он сочетался с другими бактериями, а в 16,9 % — с грибами рода *Candida*.

Заключение. Установлено, что в современный период у детей Гродненского региона золотистый стафилококк достоверно чаще выделялся осенью и у детей старше 5 лет. Большинство выделенных культур резистентны к β-лактамам антибиотикам и клавулановой кислоте. Широко распространены метициллинрезистентные штаммы. Чувствительность к ряду антибактериальных препаратов имеет сезонные колебания и зависит от вида ко-инфекции.

Ключевые слова: золотистый стафилококк, антибиотики, устойчивость, хронический тонзиллит, дети, лечение.

ANTIBIOTIC SENSITIVITY TO STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN CHILDREN OF GRODNO REGION SUFFERING FROM CHRONIC TONSILLITIS

P. G. Bedin, S. A. Lyalikov, T. V. Nekrashevich, N. G. Soltan,
L. V. Novomlinova, I. P. Kartashevich

Grodno State Medical University
Grodno Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Care

Objective: to assess the sensitivity of *Staphylococcus aureus* to main antibacterial preparations in children of Grodno region.

Material and methods. The results of the study of all tonsil smears of children suffering from chronic tonsillitis and admitted to the Grodno Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health in 2010, were analyzed. The median age of the children was 8, and the interquartile range was 4–13. Inoculation, cultivation, identification and determination of antibiotic sensitivity was conducted in accordance with the existing regulations.

Results. 1000 cultures belonging to 14 families, genera and species of microorganisms were received. 578 people identified a monoculture of bacteria, 200 revealed two cultures, and in 7 children — three cultures. In one case the growth of both bacteria and fungi was absent. 289 patients detected *Staphylococcus aureus*. In 66.7 % of the cases it was combined with other bacteria, and 16.9 % — with *Candida* fungi.

Conclusion. At present, the children of Grodno region detect *Staphylococcus aureus* reliably more often in the autumn and in children over five. The majority of the identified cultures are resistant to β -lactam antibiotics and clavulanic acid. Metitillin-resistant strains are prevalent. Sensitivity to certain antibacterial drugs has seasonal fluctuations and depends on the kind of coinfection.

Key words: *Staphylococcus aureus*, antibiotics, resistance, children, chronic tonsillitis, treatment.

Введение

Стафилококки представляют собой грамположительные неподвижные аэробные или факультативные анаэробные кокки, относящиеся к семейству микрококков. Со времен открытия стафилококка Л. Пастером в 1880 г. и до наших дней актуальность проблемы стафилококковой инфекции не уменьшается, а напротив, лишь возрастает. Это связано с рядом причин. Заболевания, вызываемые золотистым стафилококком, многообразны и широко распространены. Врач практически любой специальности сталкивается с необходимостью борьбы со стафилококковой инфекцией. Наибольшее значение в патологии человека имеет золотистый стафилококк из-за разнообразных факторов агрессии, высокой приспособляемости к факторам окружающей среды, частой встречаемости, устойчивости к терапевтическим воздействиям [1, 2]. Так, в настоящее время широкое распространение получили метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) [3, 4]. Стафилококки могут вызывать самые разнообразные заболевания у людей любого возраста, но особенно актуальна проблема стафилококковой инфекции в педиатрии, поскольку у детей раннего возраста имеет место физиологический иммунодефицит [5, 6].

Фармакоэкономический анализ показывает, что лечение стафилококковых инфекций весьма дорогостоящее [7]. Наилучшей стратегией терапии является выделение возбудителя и оценка его антибиотикорезистентности у каждого конкретного больного с целью оптимального подбора препаратов. Однако процесс выделения, идентификации и определение чувствительности

патогена требует определенного времени, поэтому стартовая терапия в большинстве случаев носит эмпирический характер. С течением времени эмпирическая терапия подвергается систематическому пересмотру. Это связано с тем, что в процессе применения антибиотиков в большинстве случаев формируются устойчивые штаммы, то есть развивается приобретенная резистентность, что снижает эффективность терапии [8]. Поэтому регулярный пересмотр эмпирических рекомендаций необходим, чтобы они сохраняли практическую актуальность.

Цель работы

Оценить чувствительность золотистого стафилококка к основным антибактериальным препаратам (АБП) у детей Гродненского региона.

Материалы и методы

В исследование были включены 788 детей, проживающих в Гродно и Гродненской области, с диагнозом: «Хронический тонзиллит (ХТ)», в возрасте от 2 до 18 лет, которые обратились за помощью в поликлиники города, района и областную детскую больницу. Сбор информации проводился путем выкопировки из рабочего лабораторного журнала результатов посевов мазков с миндалин. Медиана возраста обследованных детей составила 8 лет, интерквартильный размах — 4–13 лет. В группу не включались пациенты, имевшие другой диагноз в направлении на микробиологическое исследование (носительство *S. aureus*, кандидоз, внутриутробная инфекция, бронхиальная астма, врожденный порок сердца и т. д.). Возрастная характеристика детей приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Возрастная структура обследованных детей

Возрастные периоды (лет)	2–5	5–9	9–12	12–15	15–18
Количество человек	247	169	107	111	154
%	31,3	21,5	13,6	14,1	19,5

Примечание. Деление на возрастные группы произведено в соответствии с периодизацией детского возраста, предложенной С.А. Ляликовым [9]

Посев, культивирование, идентификация и определение антибактериальной чувствительности проводилось согласно действующей инструкции [10]. Для верификации возбудителя слизь с поверхности миндалин брали стерильными ватными тампонами и помещали в универсальную транспортную среду Стюарта. Посев осуществляли на кровяной агар, желточно-солевой агар (ЖСА), среду Эндо, среду Сабу-

ро. Посевы культивировали: кровяной агар при 35–37 °С в инкубаторе при 5–10 % концентрации CO₂, в течение 24–48 часов, среду Эндо — при 35–37 °С в аэробных условиях, в течение 24 часов, ЖСА — при 35–37 °С в аэробных условиях, в течение 24–48 часов; среду Сабу-ро-агар — при 25–30 °С в аэробных условиях, в течение 72 часов. При появлении роста на плотных питательных средах подсчитывали

выросшие на чашках колонии микроорганизмов и проводили их видовую идентификацию классическими методами или с использованием полуавтоматического микробиологического анализатора АТВ-expression. Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов определяли согласно инструкции № 226-1200 2008 г. «Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» диско-диффузионным методом или при помощи полуавтоматического микробиологического анализатора АТВ-expression. Исследования проводились с использованием транспортных систем, питательных сред, дисков с антибактериальными препаратами фирмы HIMEDIA (Индия) и тест-систем фирмы BioMerieux (Франция). Полученные данные анализировались с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

В течение года в мазках с миндалин у обследованных были выделены представители 14 семейств, родов и видов микроорганизмов. У 578 человек была идентифицирована монокультура, у 200 — 2, у 7 — 3 культуры бактерий. В одном случае рост как бактерий, так и грибов отсутствовал. Итого было получено

1000 результатов. Золотистый стафилококк выделялся 289 раз. Медиана количества выделенного с тампона стафилококка составила $1^* < 10^5$, интерквартильный размах — $1^* < 10^5 - 1^* < 10^5$. В 66,7 % случаев он сочетался с другими бактериями, а в 16,9 % — с грибами рода *Candida*. Медиана количества выделенных с тампона грибов составила $1^* < 10^5$, интерквартильный размах — $1^* < 10^3 - 1^* < 10^5$. Так, с гемолитическим (патогенным) стрептококком сочетание наблюдалось 19 раз (6,5 %), с негемолитическим (непатогенным) стрептококком — значительно чаще: 168 раз (58,1 %). Под непатогенным стрептококком понимается семейство *Streptococcaceae* в титре $> 1 \cdot 10^5$. Гемолитическим в рамках данной статьи мы считаем лишь β -гемолитический стрептококк. Различие между частотой встречаемости негемолитического стрептококка и кандид совместно с золотистым стафилококком высоко достоверно ($p = 0,00001$). Также достоверно отличалось количество выделенных культур грибов и количество культур гемолитического стрептококка ($p = 0,0001$). Данные о чувствительности золотистого стафилококка к АБП при выделении совместно с обсуждаемыми микроорганизмами приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Чувствительность золотистого стафилококка к основным АБП при сочетанном выделении с некоторыми микроорганизмами

Название АБП	Гемолитический стрептококк		Негемолитический стрептококк		<i>Candida</i>		Нет сочетания	
	1		2		3		4	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Бензилпенициллин	0,0	13	5,2	95	9,0	22	9,2	65
Оксациллин	38,4	13	11,2	98	21,7	23	29,6	64
Эритромицин	71,4	14	79,6	113	66,6	27	75,4	57
Клиндамицин	72,7	11	91,2	91	90,4	21	95,5	45
Левифлоксацин	93,3	15	94,6	132	87,5	32	98,2	57
Гентамицин	84,6	13	91,9	99	83,3	24	90,7	65
Ванкомицин	58,8	17	67,4	135	81,2	32	71,8	71
Кларитромицин	60,0	10	82,0	55	63,6	11	81,8	44
Линезолид			88,0	25			91,6	12
Амикацин			80,8	47	81,8	11	95,4	22
Ципрофлоксацин			91,2	57	64,6	13	95,2	42
Цефепим			16,6	42	27,2	11	16,6	12
Цефтриаксон			52,2	44	27,2	11	41,6	12
Цефотаксим			30,7	13			53,3	30
Амоксицилин			13,7	51	16,6	12	3,2	31
Триметоприм			92,3	26			100,0	10

К оксациллину количество устойчивых культур стафилококка различалось при совместном выделении последнего с гемолитическим и негемолитическим стрептококком, негемолитическим стрептококком и золотистым стафилококком без сочетания. Для клиндамицина различалось количество чувствительных

культур между группой гемолитического стрептококка и золотистого стафилококка без сочетания. К левифлоксацину было идентифицировано существенно больше чувствительных штаммов золотистого стафилококка, выделенного в монокультуре, по сравнению с совместно выделенным с грибами *Candida*. К ципрофлок-

сацину было выявлено значительно меньше чувствительных штаммов стафилококка при сочетании его с кандидами по сравнению со стафилококками, выделенными в монокультуре, и при сочетании с негемолитическим стрептококком. Во всех упомянутых случаях $p < 0,05$.

Минимальное количество чувствительных к оксациллину штаммов золотистого стафилококка было выделено при сочетании его с непатогенным стрептококком. Этот факт объясняется, на наш взгляд, способностью последнего продуцировать β -лактамазы, что позволяет объяснить известные из практики случаи, когда выделенный патоген с подтвержденной чувствительностью к АБП, оказывается клинически «устойчивым». Наибольшее количество устойчивых к цiproфлоксацину и левофлоксацину культур стафилококка было выде-

лено при сочетании последнего с грибами, а к клиндамицину — при сочетании с патогенным стрептококком. Наиболее простым объяснением полученных данных относительно цiproфлоксацина, левофлоксацина и клиндамицина является то, что эти препараты были использованы для лечения ХТ у данных пациентов ранее. И если относительно клиндамицина такое предположение выглядит правдоподобным, то относительно фторхинолонов оно будет вряд ли корректно, так как фторхинолоны не рекомендованы к применению у детей до 18 лет [11].

При анализе частоты выделения золотистого стафилококка в зависимости от возраста пациентов было установлено, что наиболее редко *S. aureus* определялся у детей 2–5 лет (при сравнении со всеми остальными возрастными группами за исключением группы 9–12 лет, $p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 — Частота выделения золотистого стафилококка в зависимости от возраста пациентов

Возрастная группа, лет	2–5	5–9	9–12	12–15	15–18	2–18
Частота выделения, %	22,2	31,1	30,5	35,3	30,8	28,9

Осенью золотистый стафилококк выделялся с поверхности миндалин у пациентов с ХТ достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в другие сезо-

ны года (рисунок 1). В период с декабря по сентябрь патоген идентифицировался практически с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

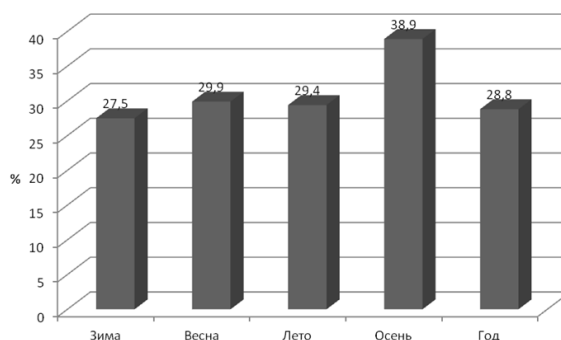


Рисунок 1 — Частота выделения золотистого стафилококка в зависимости от сезона

Чувствительность микрофлоры к бензилпенициллину, эритромицину, клиндамицину, левофлоксацину, кларитромицину, линезолиду, амикацину, цефтриаксону, амоксиклаву, линкомицину не зависела от сезона ($p > 0,05$) (таблица 4). Чувствительность флоры к оксациллину достоверно различалась осенью и зимой ($p = 0,01$) и осенью и весной ($p = 0,002$), а к гентамицину —

зимой и весной, зимой и летом ($p = 0,01$ в обоих случаях). К цiproфлоксацину зимой оказались чувствительны все протестированные штаммы, что достоверно чаще, чем весной ($p = 0,02$). Доля устойчивых штаммов к цефепиму существенно различалась осенью и летом ($p = 0,01$). Также достоверно штаммы различались по устойчивости к цефотаксиму зимой и осенью ($p = 0,05$).

Таблица 4 — Чувствительность золотистого стафилококка к антибактериальным препаратам в различные сезоны года

Название	Весь год		Зима		Весна		Лето		Осень	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Бензилпенициллин	7,18	181	8,10	37	5,66	53	10,25	39	5,76	52
Оксациллин	20,76	183	27,02	37	32,07	53	16,66	42	7,84	51
Эритромицин	77,70	193	73,91	23	78,12	64	81,96	61	73,33	45

Окончание таблицы 4

Название	Весь год		Зима		Весна		Лето		Осень	
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Клиндамицин	91,55	154	78,94	19	92,45	53	92,85	42	95,0	40
Левифлоксацин	95,30	213	100,0	23	93,75	64	91,80	61	98,46	65
Гентамицин	91,35	185	86,48	37	87,03	54	100,0	42	92,3	52
Кларитромицин	80,90	110	72,22	18	83,01	53	88,88	27	66,66	12
Линезолид	88,09	42	—	—	83,33	12	95,23	21	—	—
Амикацин	85,89	78	—	—	72,72	11	85,71	21	89,18	37
Ципрофлоксацин	92,79	111	100,0	28	81,81	11	95,21	21	90,19	51
Цефепим	15,00	60	—	—	0	11	0	19	26,92	26
Цефтриаксон	46,77	62	—	—	36,36	11	61,9	21	38,46	26
Цефазолин	47,36	19	—	—	—	—	—	—	53,84	13
Цефотаксим	43,75	48	29,16	24	—	—	—	—	58,33	24
Амоксицилин	8,98	89	8,33	24	—	—	—	—	9,23	65
Линкомицин	89,65	29	94,11	17	—	—	—	—	83,33	12
Триметоприм	95,00	40	—	—	—	—	—	—	94,11	34
Моксифлоксацин	89,47	19	—	—	—	—	—	—	84,61	13

Примечание. В таблице указаны лишь те АБП, тесты с которыми были выполнены 10 раз и более. Пустая ячейка означает, что тесты с препаратом были выполнены менее 10 раз, но они вошли в годовую сумму. Знак «-» — тесты не выполнялись.

Наиболее редко выделенные в течение года штаммы демонстрировали устойчивость к кларитромицину, амикацину, линезолиду, линкомицину, гентамицину, моксифлоксацину, ципрофлоксацину, левифлоксацину, триметоприму. Вместе с тем чувствительность выделенной флоры к некоторым АБП в течение года значительно колебалась. Так, минимальное количество устойчивых к оксациллину штаммов было зафиксировано весной, а наибольшее — осенью. К гентамицину все культуры демонстрировали чувствительность летом, что существенно чаще, чем в зимний период. К ципрофлоксацину больше всего устойчивых штаммов было выделено зимой, а меньше всего — весной. Количество чувствительных к цефепиму штаммов достоверно различалось между весенне-летним и осенним периодами. Количество устойчивых к цефотаксиму штаммов было существенно больше зимой по сравнению с осенью. Во всех случаях сравнений $p < 0,05$.

Заключение

В настоящее время в Гродненском регионе более чем у трети детей, страдающих хроническим тонзиллитом, с поверхности миндалин высеивается *S. aureus*. Наиболее часто золотистый стафилококк выявляется в осенний период, реже всего его носителями являются дети в возрасте младше 5 лет. Большинство выделенных штаммов золотистого стафилококка являются метициллин-резистентными и демонстрируют устойчивость к β -лактамам антибиотикам, в том числе, и с клавулановой кислотой, вероятно, вследствие широкого применения последних.

Частота встречаемости штаммов, устойчивых к АБП, имеет сезонные различия: наиболее редко устойчивость к оксациллину определялась весной,

к гентамицину — летом, к ципрофлоксацину — зимой, к цефепиму и цефотаксиму — осенью.

Совместное выделение золотистого стафилококка со стрептококками и грибами *Candida* сопровождается изменением чувствительности штаммов *S. aureus* к оксациллину, клиндамицину, ципрофлоксацину и левифлоксацину, что необходимо учитывать при проведении терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лебедева, М. Н. Микробиология / М. Н. Лебедева. — М.: Медицина, 1969. — 392 с.
2. Tang, Y. W. Staphylococcus aureus: An old pathogen with new weapons / Y. W. Tang, C. W. Stratton // Clin. Lab. Med. — 2010. — Vol. 30, № 1. — P. 179–208.
3. Страчунский, Л. С. Внебольничные MRSA — новая проблема антибиотикорезистентности / Л. С. Страчунский, Ю. А. Белькова, А. В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 32–46.
4. Development of reduced vancomycin susceptibility in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus / S. K. Pillai [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49, № 8. — P. 1169–1174.
5. Николаева, И. В. Стафилококковые инфекции в педиатрии / И. В. Николаева, В. А. Анохин // Практическая медицина. — 2010. — № 1. — С. 24–27.
6. Evaluation and Treatment of Community-Acquired Staphylococcus aureus Infections in Term and Late-Preterm Previously Healthy Neonates / R. M. Fortunov [et al.] // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120, № 5. — P. 937–945.
7. Экономические потери, связанные с инфекциями, вызванными Staphylococcus aureus / Р. Дж. Рубин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 47–56.
8. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология: учебник / В. Г. Кукес. — 3 изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — Гл. 26. — С. 569–645.
9. Ляликов, С. А. Периодизация детского возраста на основании антропометрических показателей / С. А. Ляликов, В. И. Ляликова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2008. — № 4. — С. 28–32.
10. Микробиологические методы исследования биологического материала: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 19.03.2010. — Минск, 2010. — 129 с.
11. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Ципрофлоксацин // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: http://www.rceth.by/nd/pdf/08_01_1500_s.htm. — Дата доступа: 14.06.2012.

Поступила 20.09.2014

УДК 616.728.14.-071.2

**ТОПОГРАФИЯ ЗАДНИХ ДЛИННЫХ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНЫХ СВЯЗОК:
ОСОБЕННОСТИ РАСПОЛОЖЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЛИНИИ ОСТИСТЫХ ОТРОСТКОВ**

А. М. Юрковский, Н. В. Бобович, С. Л. Ачинович, В. Н. Беляковский

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

Цель: разработка ориентира, пригодного для быстрого получения изображения задней длинной крестцово-подвздошной связки в продольном сечении.

Материал исследования. Произведена оценка положения продольной оси ЗДКПС относительно линии остистых отростков (определялась величина угла образованного указанными линиями) на МРТ-сканах у 48 пациентов в возрасте от 27 до 80 лет: 23 мужчин (средний возраст $62,3 \pm 8,5$ года) и 24 женщин (средний возраст $48,4 \pm 11,7$ года) и на 11 трупах: 6 мужчин (средний возраст умерших $63,0 \pm 4,6$ года) и 5 женщин (средний возраст умерших $64,2 \pm 4,2$ года).

Результаты. Получены данные, позволяющие быстро (используя в качестве проксимального ориентира заднюю верхнюю ость подвздошной кости и ориентируя сканирующую плоскость датчика под углом $11,4 \pm 2,2$ относительно линии остистых отростков) выводить изображение задней длинной крестцово-подвздошной связки в продольном сечении.

Ключевые слова: сонография, задняя длинная крестцово-подвздошная связка.

**TOPOGRAPHY OF THE LONG POSTERIOR SACROILIAC LIGAMENTS:
FEATURES OF POSITION RELATIVE TO THE LINES OF SPINOUS PROCESS**

A. M. Yurkovskiy, N. V. Bobovich, S. L. Achinovich, V. N. Belyakovskiy

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Oncologic Clinic**

Objective: to develop a landmark, suitable for fast image acquisition of the long sacroiliac ligament in the longitudinal section.

Material of research. We assessed the position of the longitudinal axis of the long posterior sacroiliac ligament and the line of spinous processes (determined by the angle formed by the mentioned lines) on MRI scans of 48 patients aged 27 to 80: 23 men (the average age was 62.3 ± 8.5) and 24 women (the average age of 48.4 ± 11.7) and 11 corpses: 6 males (mean age 63.0 ± 4.6 years) and 5 women (mean age 63.6 ± 2.2 years) was evaluated.

Results. We received the data that make it possible to get the image of the long posterior sacroiliac ligament in the longitudinal section quickly (using the proximal posterior superior iliac spine as a landmark and orienting the scanning plane of the sensor at an angle of 11.4 ± 2.2 according to the line of the spinous processes).

Key words: ultrasound imaging, long posterior sacroiliac ligament.

Введение

Под синдромом боли в нижней части спины (СБНС) понимают боль, локализирующуюся между нижней границей XII пары ребер и ягодичными складками [1]. Возникновение СБНС связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1–5]. Боль при указанном синдроме в 92,7 % случаев локализуется в ягодичной или крестцовой областях, точнее, в верхне-внутреннем квадранте ягодичной области (в области верхней задней ости подвздошной кости), а также в области суставного гребня крестца на уровне позвоночных сегментов SIII–SIV [2]. Болевые ощущения в указанных зонах могут возникать как при повреждении непосредственно самой задней длинной крестцово-подвздошной связки [1–7], так и при опосредованном воздействии на боковые ответвления задних крестцовых нервов, проходящих в толще жировой и

рыхлой соединительной ткани под средней частью задней длинной крестцово-подвздошной связки [7–8]. Поэтому указанная связка и соприкасающиеся с ней структуры должны оцениваться на предмет наличия либо отсутствия патологии.

Одним из наиболее удобных методов оценки состояния задней длинной крестцово-подвздошной связки, как полагают, может стать сонография [3, 6, 7]. Однако ни методика сонографического исследования, ни эхо-семиотика поражений задней длинной крестцово-подвздошной связки в той мере, в которой это нужно для адекватной оценки, тем более для оценки степени взаимосвязи выявленных изменений с проявлениями синдрома боли в нижней части спины, еще не проработаны. В ресурсах «PubMed» и «eLIBRARY.RU» найдены только три публикации, в которых обсуждаются возможности сонографии [3, 6, 7], а также техника сонографического исследования

задней длинной крестцово-подвздошной связки [6, 7]. Правда, и то, и другое лишь в общих чертах, без необходимого в таких случаях описания анатомо-морфологических и топографических особенностей как связки в целом, так и отдельных ее частей. А ведь без учета вышеуказанных особенностей невозможны ни быстрое выведение связки в продольном сечении (то есть именно в том сечении, в котором сводится к минимуму эффект анизотропии, создающий ложное впечатление о наличии участков мукоидной дистрофии), ни проведение сравнительной морфометрии (например, измерения толщины) коллатеральных связок с целью выявления различий между симптоматической и интактной связкой.

В связи с вышеизложенным и возникает потребность в ориентирах, пригодных для быстрого получения оптимального с точки зрения оценки эхо-структуры и толщины связок продольного сонографического среза. В среде электронных ресурсов «ProQuest Dissertations & Theses A&I:Health & Medicine», «disserCat.ru», «eLibrary.ru» и «PubMed» каких-либо работ по данной тематике не обнаружено.

Цель исследования

Разработка ориентира, пригодного для быстрого получения изображения задней длинной крестцово-подвздошной связки в продольном сечении.

Материал исследования

Для достижения поставленной цели на первом этапе проведена оценка положения продольной оси задней длинной крестцово-подвздошной связки относительно линии остистых отростков (определялась величина угла, образованного указанными линиями) у 48 пациентов ГОКОД в возрасте от 27 до 80 лет: 23 мужчин (средний возраст $62,3 \pm 8,5$ года) и 24 женщин (средний возраст $48,4 \pm 11,7$ года).

Измерение положения продольной оси задней длинной крестцово-подвздошной связки относительно линии остистых отростков проводилось на МРТ-сканах (рисунок 1) двумя специалистами независимо друг от друга по единой схеме. Сканирование выполнялось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM®Avanto 1,5T.

На втором этапе данные, полученные при измерениях на МРТ-сканах, сопоставлялись с секционными данными. С этой целью было проведено измерение положения продольных осей задних длинных крестцово-подвздошных связок относительно линии остистых отростков на 11 трупах (возрастной диапазон умерших от 57 до 72 лет): 6 мужчин (средний возраст $63,0 \pm 4,6$ года) и 5 женщин (средний возраст $64,2 \pm 4,2$ года).

Для статистического анализа использовался пакет прикладного программного обеспечения StatSoft Inc «Statistica», 8. Для оценки взаимосвязи признаков использовался метод Спирмена (Spearman Rank Order Correlations). Для сравнения значений угла между линией остистых отростков и продольной осью задней длинной крестцово-подвздошной связки у мужчин и женщин, а также для сравнения параметров коллатеральных связок (как в случае проведения замеров по МРТ-сканам, так и по секционным данным) использовался тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test).

Результаты и обсуждение

Изображение задней длинной крестцово-подвздошной связки было получено во всех случаях. На МРТ-сканах данные связки простирались от задних верхних остей подвздошных костей до крестца: крепились снаружи, сверху и снизу от 3-го и 4-го задних крестцовых отверстий, а также в области латерального гребня на этом же уровне.

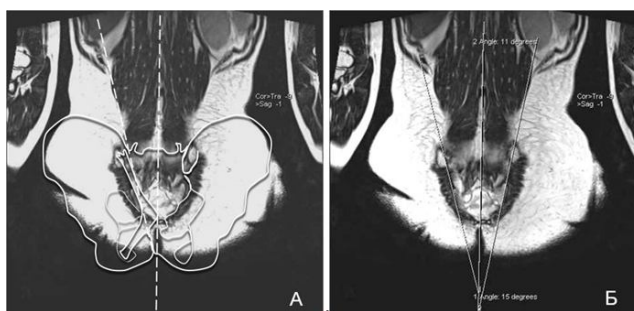


Рисунок 1 — Положение продольной оси ЗДКПС относительно линии остистых отростков на МРТ-скане: А — контуры костных ориентиров и ЗДКПС для наглядности наложены на МРТ-скан, Б — нативный МРТ-скан (пунктирной линией отмечены продольные оси ЗДКПС и линия остистых отростков)

Продольная ось задней длинной крестцово-подвздошной связки образовывала с линией остистых отростков позвонков угол величиной $10,6 \pm 2,9$ (справа) и $10,5 \pm 2,9^\circ$ (слева) у мужчин и $11,4 \pm 3,4^\circ$ (справа) и $11,5 \pm 3,5^\circ$ (слева) —

у женщин. При этом несмотря на то, что у женщин гораздо чаще отмечались более высокие значения, что наглядно представлено на рисунке 2, различия не были статистически значимыми (Mann-Whitney U-Test, $p = 0,24$).

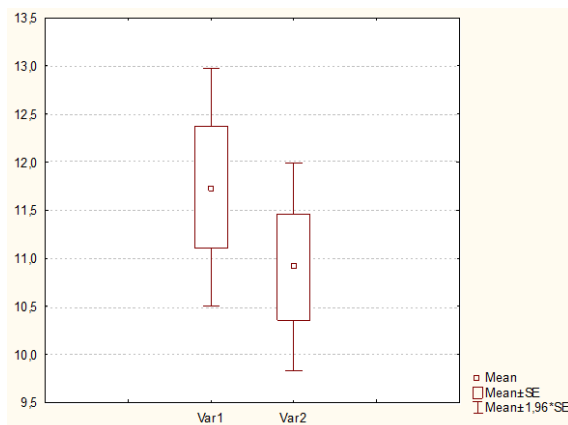


Рисунок 2 — Диапазоны значений угла, образуемого между продольной осью задней длинной крестцово-подвздошной связки и линией остистых отростков позвонков: Var. 1 — диапазон значений у женщин; Var. 2 — диапазон значений у мужчин

Не было выявлено и статистически значимой корреляции (Spearman Rank Order Correlations) между возрастом и величиной угла между продольной осью задней длинной крестцово-подвздошной связки и линией остистых отростков позвонков как у мужчин, так и у женщин: показатели составили $R = 0,35$ ($p = 0,1$) у мужчин и $R = 0,1$ ($p = 0,7$) у женщин. Вполне вероятно, что данные результаты являются следствием изменений ориентации и рельефа суставных поверхностей крестцово-подвздошного сочленения, возникающих под действием различных механических факторов и приводящих к повышению фрикционной устойчивости крестцово-подвздошного сочленения [9], а, следовательно, и к отсутствию заметных изменений положения продольной оси задних длинных крестцово-подвздошных связок относительно линии остистых отростков позвонков. Не исключено также и то, что отмеченному отсутствию заметного изменения величины угла между продольной осью задней длинной крестцово-подвздошной связки и линией остистых отростков в достаточной мере способствует утолщение (с возрастом) связок, ассоциированных с крестцово-подвздошным сочленением [9].

Учитывая то, что МРТ-сканы, использованные при проведении измерений, не во всех случаях давали возможность визуализировать задние длинные крестцово-подвздошные связки в полном объеме, было принято решение провести сопоставление данных, полученных при измерении вышеуказанного угла на МРТ-сканах, с секционными данными. Измерение величины угла между продольной осью задних длинных крестцово-подвздошных связок и линией остистых отростков было проведено на 11 трупах (22 связки): 6 мужчин (средний возраст умерших $63,0 \pm 4,6$ года) и 5 женщин (средний возраст умерших $64,2 \pm 4,2$ года). Величина указанного параметра у мужчин составила в среднем $15,0 \pm 0,8^\circ$, у женщин — $15,3 \pm 1,0^\circ$. При

этом каких-либо значимых различий между правой и левой сторонами отмечено не было.

Таким образом, значения угла между продольной осью и линией остистых отростков позвонков, полученные на секционном материале, оказались примерно на $3,5^\circ$ больше значений, полученных при проведении измерений на МРТ-сканах. Впрочем, эта разница не была статистически значимой (U-test, $p = 0,18$).

Заключение

Полученные данные подтверждают обоснованность использования в качестве поверхностного ориентира линии, мысленно проведенной от задней верхней ости подвздошной кости под углом $11,4 \pm 2,2^\circ$ в направлении линии остистых отростков. Применение данного ориентира позволяет:

- быстро получать изображение задней длинной крестцово-подвздошной связки именно в том сечении, в котором сводится к минимуму вероятность появления так называемых артефактов анизотропии (гипоэхогенных зон, имитирующих очаги мукоидной дистрофии в пределах связки);

- осуществлять сравнительный анализ сонографического паттерна коллатеральных задних длинных крестцово-подвздошных связок как в области проксимального энтеза, так и в области средней трети связки с целью выявления структурных изменений, ассоциированных с болевым синдромом;

- осуществлять (благодаря стандартизованному положению датчика и, как следствие, лучшей воспроизводимости результатов) сравнительный анализ морфометрических параметров на сопоставимых отрезках коллатеральных задних длинных крестцово-подвздошных связок, что позволит с гораздо большей точностью отличать адаптационные изменения связок от патологических.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies / C. E. Dionne [et al.] // Spine. — 2008. — Vol. 33, № 1. — P. 95–103.

2. Жарков, П. Л. «Поясничные» боли / П. Л. Жарков, А. П. Жарков, С. М. Бубновский. — М.: Юниарт принт, 2001. — С. 25–86.
3. Миронов, С. П. Диагностические возможности сонографии при пояснично-крестцовых болях / С. П. Миронов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2003. — № 1. — С. 24–30.
4. Миронов, С. П. Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета (диагностический алгоритм) / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова // Вестник РАМН. — 2008. — № 8. — С. 8–12.
5. The function of the long dorsal sacroiliac ligament its implication for understanding low back pain / A. Vleeming [et al.] // Spine. — 1996. — Vol. 21, № 5. — P. 556–562.
6. LeGoff, B. Ultrasound assessment of the posterior sacroiliac ligaments / B. LeGoff, J.-M. Berthelot, Y. Maugars // Clin. Exp. Rheumatol. — 2011. — Vol. 29, № 6. — P. 1014–1017.
7. Anatomical ultrasound study of the long posterior sacro-iliac ligament / A. E. Moore [et al.] // Clin. Anat. — 2010. — Vol. 23, № 8. — P. 971–977.
8. McGrath, C. The long posterior sacroiliac ligament: A histological study of morphological relations in the posterior sacroiliac region / C. McGrath, H. Nicholson, P. Hurst // Joint Bone Spine. — 2009. — Vol. 76, № 1. — P. 57–62.
9. Юрковский, А. М. Связки, ассоциированные с крестцово-подвздошным сочленением: анатомический базис для лучевого диагноза / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, В. Я. Латышева // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 4. — С. 67–72.
10. Юрковский, А. М. Есть ли патологический континуум при повреждениях подвздошно-поясничной связки? / А. М. Юрковский // Проблемы здоровья и экологии. — 2012. — № 4. — С. 27–32.

Поступила 10.06.2014

УДК 616.133.33-008.64-036-089

ТЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ МОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗВИТОСТИ СОННЫХ АРТЕРИЙ, ЕЕ РОЛЬ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОКАЗАНИЙ К ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

М. Л. Каплан, Д. Н. Бонцевич

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассматриваются влияние патологической извитости сонных артерий на мозговое кровообращение, варианты течения сосудистой мозговой недостаточности и клинические проявления, их роль при определении показаний к операции. Патологическая извитость сонных артерий проявляется клиникой сосудистой мозговой недостаточности в каротидном и (или) вертебробазилярном бассейнах. Обсуждается роль спиральной компьютерной томографии с контрастированием и магнитно-резонансной томографии в верификации признаков перенесенных эпизодов очагового неврологического дефицита, возможность применения транскраниальной доплерографии для оценки нарушений церебрального кровотока при различных вариантах течения сосудистой мозговой недостаточности. Отражены проблемы использования полученных результатов при определении показаний к хирургическому лечению. Представлены отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с данной патологией (динамика неврологических проявлений, отсутствие ишемических инфарктов головного мозга на стороне операции).

Ключевые слова: патологическая извитость сонных артерий, клиника сосудистой мозговой недостаточности, диагностика, показания к операции, хирургическое лечение.

THE COURSE OF CEREBRAL VASCULAR INSUFFICIENCY IN PATHOLOGIC TORTUOSITY OF CAROTID ARTERIES, ITS ROLE IN INDICATIONS FOR SURGICAL TREATMENT

M. L. Kaplan, D. N. Bontsevich

Gomel State Medical University

The article describes the effect of pathologic tortuosity of carotid arteries on cerebral circulation, variants of the course of vascular cerebral insufficiency and clinical manifestations, their role in indication for surgical treatment. The pathologic tortuosity of carotid arteries is revealed by the clinical picture of vascular cerebral insufficiency in carotid and/or vertebrobasilar basins. The work assesses the role of spiral computed tomography with contrasting and magnetic resonance imaging in the verification of signs of episodes of focal neurologic deficiency in patients with the tortuosity of carotid arteries and the potential for application of transcranial Doppler for evaluation of cerebral blood flow disorders in different variants of cerebral vascular insufficiency. The article covers the problems of analysis of the received data for indication for surgical treatment for the tortuous internal carotid artery and presents the long-term results of the surgical treatment of the patients with tortuosity of carotid artery (dynamics of neurological symptoms and the absence of cerebral infarction on the area of the surgery).

Key words: pathologic tortuosity of carotid arteries, clinical picture of cerebrovascular insufficiency, diagnostics, indication for surgery, surgical treatment.

Введение

Вопрос о целесообразности выполнения оперативных вмешательств по поводу патологической извитости (ПИ) сонных артерий, про-

являющейся хроническим течением сосудистой мозговой недостаточности (СМН), является спорным [1]. Многообразие клинических проявлений, в том числе признаки недостаточ-

ности в каротидном и вертебробазилярном бассейнах (ВБН) [2–4], а также отсутствие патогномичных симптомов затрудняют определение роли ПИ в развитии недостаточности мозгового кровообращения [5, 6].

Неврологические проявления СМН, вызванные извитостью внутренних сонных артерий (ВСА), составляют 4–16 % от всех случаев, обусловленных экстракраниальной сосудистой патологией [4, 7]. Течение сосудистой мозговой недостаточности при ПИ ВСА может иметь как острый, так и хронический характер [8]. В то же время роль ПИ ВСА в развитии транзиторных ишемических атак (ТИА) и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) остается недоказанной и полностью не изучена [9, 10]. С одной стороны, данная патология является причиной прогрессирования нарушения церебральной гемодинамики, развития неврологической симптоматики, ТИА, проявлений дисциркуляторной энцефалопатии и фактором риска развития ишемического инфаркта головного мозга [10–12]. С другой стороны, ПИ описывается как случайная находка во время проведения инструментальных методов исследования, вариант нормы, который не вызывает нарушений церебральной гемодинамики [9].

Целью при выполнении оперативных вмешательств на сонных артериях является профилактика развития ишемического инфаркта головного мозга [12]. На сегодня проведено одно рандомизированное исследование, в котором, к сожалению, нет разделения пациентов на симптомных и асимптомных. По результатам исследования установлено, что хирургическая коррекция ПИ ВСА является более эффективным методом профилактики развития ОНМК, чем медикаментозная терапия [13]. Однако течение СМН у пациентов с ПИ сонных артерий без эпизода очагового неврологического дефицита в анамнезе не исследовалось и не исследуется в настоящее время [1].

Цель исследования

Определить роль клинических проявлений и степени хронического нарушения мозгового кровообращения при определении показаний к хирургическому лечению.

Материалы и методы

В рамках проводимого нами проспективного исследования хирургического лечения ПИ ВСА (2009–2013) был разработан алгоритм диагностики и определения показаний к операции, основанные на данных математического моделирования нарушения кровотока при различных вариантах геометрической конфигурации измененных артерий, дифференцированный в соответствии с клинической картиной течения СМН [14]. Были отобраны 85 пациентов с гемодинамически значимой патологической извитостью сонных артерий, по данным

ультразвукового дуплексного сканирования, из которых 50 были прооперированы в соответствии с разработанными показаниями (первая когорта), 35 — вошли в группу динамического наблюдения и получали антиагрегантную терапию (вторая когорта). В когорту консервативного наблюдения и лечения вошли 33 пациента, у которых не было выявлено показаний к хирургическому лечению, и 2 пациента, которые отказались от предложенной операции.

Чтобы подчеркнуть отличие предложенного подхода в лечение пациентов с данной патологией от существовавшего ранее, был произведен ретроспективный анализ 65 историй болезни пациентов, прооперированных по поводу изолированной ПИ на базе отделений хирургии сосудов учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» и эндокринной и реконструктивной хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (2008–2009). Произведен анализ половозрастной структуры заболевания, структуры клинических проявлений при ПИ ВСА, выполнена оценка роли характера клинических проявлений и результатов инструментальных методов исследования в определении показаний к хирургическому лечению. Проспективное исследование позволило оценить роль транскраниальной доплерографии (ТКД) и визуализационных методов исследования головного мозга при ПИ ВСА и осуществить анализ результатов хирургического лечения (анализ регресса неврологических проявлений в послеоперационный период).

Статистическая обработка данных произведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6,0 описательными и непараметрическими методами. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля.

Результаты и обсуждение

При ретроспективном анализе получены следующие данные о поло-возрастной структуре пациентов, прооперированных по поводу ПИ сонных артерий: возраст — 54 (48; 61) года, соотношение мужчин и женщин — 1 к 5 (12/53), что сопоставимо с данными проспективного исследования у пациентов с изучаемой патологией: возраст — 55 (49; 62) лет, соотношение мужчин и женщин — 1 к 3 (21/64). По возрастной структуре статистически значимых различий не было выявлено (критерий Манна-Уитни, $p = 0,86$), однако отмечается относительное увеличение количества пациентов мужского пола, прооперированных по поводу ПИ сонных артерий.

Результаты ретроспективного анализа историй болезни пациентов, прооперированных по поводу данной патологии, и данные опроса пациентов, вошедших в проспективное исследование, подтверждают многообразие клини-

ческих проявлений, встречающихся при ПИ сонных артерий. Проспективное исследование позволило определить наличие клинических проявлений каротидной недостаточности, а

также заподозрить существование в анамнезе эпизодов очагового неврологического дефицита. Структура неврологических проявлений при ПИ ВСА представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Неврологические проявления при патологической извитости внутренних сонных артерий

Симптом	Ретроспективный анализ (n = 65)	Проспективное исследование	
		первая когорта (n = 50)	вторая когорта (n = 35)
Признаки вертебробазилярной недостаточности			
Головокружение	42 (64,6 %)	29 (58 %)	22 (62,9 %)
Синкопальные состояния	28 (43,7 %)	32 (64 %)	11 (31,4 %)
Головные боли	27 (41,5 %)	34 (68 %)	17 (48,6 %)
Шум в ушах	14 (21,5 %)	21 (42 %)	12 (34,3 %)
Ухудшение памяти	41 (63,1 %)	17 (34 %)	4 (11,5 %)
Быстрая утомляемость	6 (9,2 %)	8 (16 %)	4 (11,5 %)
Нарушения зрения	9 (13,8 %)	18 (36 %)	7 (20 %)
Признаки каротидной недостаточности			
Гемигипестезия	12 (18,4 %)	24 (48 %)	7 (20 %)
Онемение и парестезии	6 (9,2 %)	22 (44 %)	5 (14,3 %)
Моно- или гемипарез	1 (1,5 %)	2 (4 %)	0 (0)
Нарушение речи (моторная афазия)	0 (0)	7 (14 %)	0 (0)
Транзиторная потеря зрения по типу amaurosis fugax	8 (12,3 %)	6 (12 %)	1 (2,8 %)

По данным, представленным в таблице, можно утверждать, что в клинической картине у пациентов с ПИ ВСА преобладают признаки ВБН. Однако при сравнении пациентов, оперированных в рамках проспективного исследования, с пациентами, оперированными ранее, можно отметить существенные различия: применение разработанного алгоритма отбора пациентов для оперативного лечения привело к увеличению количества пациентов, в клинической картине которых преобладали признаки недостаточности кровообращения в каротидном бассейне на стороне ПИ. Также среди проявлений ВБН в первой когорте пациентов проспективного исследования отмечается относительное увеличение в анамнезе эпизодов транзиторной потери сознания. Данные проявления рассматривались как эпизод остро развившейся церебральной ишемии при ис-

ключении прочих патологических состояний, имеющих сходные клинические проявления (ХНМК третьей степени). Для сравнения в таблице приведены данные второй когорты пациентов (динамического наблюдения и консервативного лечения), клинические проявления в которой характеризуются хроническим течением СМН и единичными признаками каротидной недостаточности. Необходимо отметить, что в группе динамического наблюдения у четырех пациентов отсутствовали признаки недостаточности мозгового кровообращения, несмотря на выявленную инструментальными методами исследования гемодинамически значимую патологическую извитость сонных артерий. Структура проявлений очагового неврологического дефицита на стороне ПИ, выявленных в результате анализа анамнестических данных, указана в таблице 2.

Таблица 2 — Наличие очагового неврологического дефицита в анамнезе

Острый дефицит кровообращения в каротидном бассейне	Ретроспективный анализ (n = 65)	Проспективное исследование	
		первая когорта (n = 50)	вторая когорта (n = 35)
ТИА	15 (23,1 %)	23 (46 %)	2 (5,7 %)
Повторяющиеся ТИА	3 (4,6 %)	8 (16 %)	0 (0)
ОНМК	7 (10,7 %)	19 (38 %)	0 (0)

Хирургическое лечение пациентов с ПИ сонных артерий основывается на профилактической роли данных хирургических вмеша-

тельств [1, 2, 12]. Данные, представленные в таблице, позволяют предположить о существовании более широких показаний к хирургиче-

скому лечению, основанных на результатах ультразвукового исследования и направленных на первичную профилактику ишемических инфарктов головного мозга в бассейне ПИ ВСА. Однако оценка риска развития таких нарушений ранее не выполнялась, что отражается в относительно малом количестве пациентов с эпизодами очагового неврологического дефицита в анамнезе. При проведении проспективного исследования подход к отбору пациентов для оперативного лечения осуществлялся дифференцировано в соответствии со степенью хронического нарушения мозгового кровообращения, что подтверждается преобладанием эпизодов очагового неврологического дефицита в структуре сосудистой мозговой недостаточности у прооперированных пациентов и практически полным их отсутствием среди пациентов когорты консервативного лечения. По нашему мнению, основная роль хирургических вмешательств на артериях данной анатомической области заключается в профилактике развития ТИА и ОНМК на ипсилатеральной стороне по отношению к ПИ сонных артерий, что отражается в увеличении количества пациентов с эпизодами очагового неврологического дефицита.

Всем пациентам в рамках проспективного исследования для подтверждения диагноза и определения показаний к хирургическому лечению выполнялась спиральная компьютерная томография (СКТ) с контрастированием (76 пациентов) или магнитно-резонансная томография (МРТ) (9 пациентов). Дополнительно МРТ головного мозга выполнена 15 пациентам при подозрении на эпизод очаговой ишемии в анамнезе и на наличие скрытой ишемии головного мозга. При использовании визуализационных методов исследования выполнялся анализ структур головного мозга на предмет перенесенных эпизодов ишемии.

В подавляющем большинстве случаев в результате выполнения СКТ головного мозга не выявлены участки патологически измененной плотности вещества мозга. В 1 случае опи-

саны зоны лейкоарииоза (диффузные ишемические изменения), в 2 случаях — признаки перенесенных лакунарных инфарктов (не являются специфическими для экстракраниальной сосудистой патологии). СКТ с контрастированием позволило выявить незамкнутость виллизиева круга в 64 случаях из 76, что свидетельствует о вероятном снижении компенсаторных возможностей кровоснабжения головного мозга за счет контралатеральной ВСА. Среди всех результатов МРТ у 1 пациента выявлены множественные участки обызвествления в височно-теменной области неишемического генеза, у 2 — кистозно-глиозные изменения головного мозга на стороне ПИ, являющиеся признаком перенесенного ранее ОНМК. Таким образом, несмотря на наличие у ряда пациентов, участвующих в проспективном исследовании, признаков перенесенного ранее очагового неврологического дефицита, выполнение инструментальных методов исследования не позволяет выявить признаков органических нарушений головного мозга.

На этапе проспективного клинического исследования предпринята попытка проведения транскраниальной доплерографии (ТКД) через темпоральное окно 45 пациентам на аппарате ST3/PMD150 с проведением функциональных проб (максимально возможные повороты головы в стороны, наклоны вправо-влево, вперед-назад с удерживанием головы в каждом положении в течение 20 с). Положительной считалась проба, при выполнении которой скорость кровотока по средней мозговой артерии (СМА) уменьшалась на 20 % и более. Однако в 14 случаях (31,1 %) не удалось получить данных о кровотоке по СМА (отсутствие «темпорального окна»), что, по-видимому, связано с толщиной височной кости. Пациенты были разделены на две группы: первая группа асимптомного и хронического течения СМН (20 пациентов), вторая группа пациентов с наличием в анамнезе ТИА или ОНМК (11 пациентов). Полученные результаты Me (Q1; Q3) представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты транскраниальной доплерографии пациентов с патологической извитостью внутренних сонных артерий

Признак	ХНМК 1-й и 3-й степени (n = 20)	ХНМК 2-й и 4-й степени (n = 11)
Глубина СМА, мм	54 (52; 55)	55 (53; 58)
Скорость по СМА на стороне ПИ ВСА, м/с	0,93 (0,9; 0,99)	0,84 (0,75; 0,95)
Количество положительных функциональных проб	4	3

Статистический анализ данных свидетельствует об отсутствии различий между группами по глубине локации СМА (критерий Манна-Уитни, $p = 0,17$) и наличии различий по скорости кровотока по СМА (критерий Манна-

Уитни, $p = 0,012$). Скорость кровотока по СМА меньше в группе пациентов, перенесших в анамнезе эпизод очагового неврологического дефицита, по сравнению с группой хронического течения СМН. В обеих группах отмече-

ны случаи регистрации положительных функциональных проб. Таким образом, ТКД можно использовать как дополнительный метод исследования при определении показаний к хирургическому лечению. Снижение скорости кровотока по СМА на фоне снижения пульсового индекса и при положительной функциональной пробе со сгибанием можно рассматривать как дополнительный критерий гемодинамической значимости при решении вопроса

о показаниях к хирургическому лечению пациентов с хроническим течением СМН.

В рамках проспективного исследования прооперированно 50 пациентов с ПИ ВСА в соответствии с разработанными показаниями. Срок наблюдения пациентов колеблется от шести месяцев до трех лет, ни у одного пациента не зарегистрировано развитие ОНМК после хирургической ликвидации ПИ ВСА. Регресс неврологической симптоматики в послеоперационный период отражен на рисунке 1.

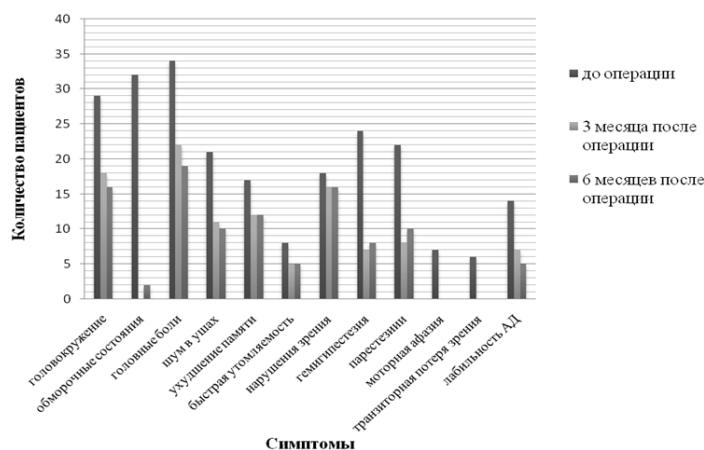


Рисунок 1 — Результаты оперативного лечения пациентов с патологической извитостью внутренних сонных артерий

Данные, представленные на диаграмме, свидетельствуют о регрессе неврологических проявлений в послеоперационный период. Среди всех проявлений ВБН наибольшее значение имеет уменьшение эпизодов потери сознания, что существенно улучшает качество жизни пациентов. Также значимым, по нашему мнению, является регресс проявлений каротидной недостаточности и нормализация артериального давления у ряда пациентов после операции. В результате проведенного статистического анализа в рамках оценки результатов хирургического лечения (критерий Мак-Немара с поправкой Бонферрони) выявлены различия между группами по следующим симптомам: обморочные состояния — $p = 0,0044$; гемипарезы — $p = 0,0072$; парестезии — $p = 0,024$; моторная афазия и транзиторные потери зрения — $p < 0,001$. По остальным клиническим проявлениям, несмотря на тенденцию к регрессу неврологических проявлений у ряда пациентов, статистически значимых различий выявлено не было. Во второй когорте пациентов не было выявлено статистически значимых различий между клиническими проявлениями до назначения консервативного лечения и симптоматикой при проведении планового обследования через 6 месяцев после первичного обращения (критерий Мак-Немара, $p > 0,05$). Случаев развития ишемического инсульта го-

ловного мозга у пациентов с асимптомным и хроническим течением сосудистой мозговой недостаточности во второй когорте не было выявлено. Необходимо отметить, что у 2 пациентов первой когорты первоначально не были установлены показания к оперативному лечению, однако прогрессирование проявлений дисциркуляторной энцефалопатии, учащение эпизодов головокружения с нарушением равновесия и появление эпизодов потери сознания за время наблюдения послужили причиной выполнения оперативного вмешательства через шесть месяцев после первичного обращения.

Выводы

1. Наличие транзиторных ишемических атак у 23 (46 %) пациентов, вошедших в проспективное исследование, и ишемических инфарктов головного мозга у 19 (38 %) пациентов на стороне гемодинамически значимых патологических извитостей сонных артерий свидетельствует о значимой роли данной патологии в развитии нарушения мозгового кровообращения. Основным показанием к оперативному лечению таких пациентов является профилактика развития ТИА и ОНМК в последующем.

2. При определении показаний к оперативному лечению гемодинамически значимой ПИ ВСА, подтвержденной инструментальными методами исследования, необходимо руководствоваться клиническими проявлениями сосудистой

мозговой недостаточности, так как выполнение инструментальных методов исследования в большинстве случаев не позволяет выявить признаков перенесенного ранее неврологического дефицита (только у 2 пациентов выявлены кистозно-глиозные изменения головного мозга, являющиеся признаком перенесенного ранее ОНМК).

3. Подход к определению показаний к хирургической коррекции ПИ ВСА с хроническим течением сосудистой мозговой недостаточности (ХНМК третьей степени) осуществляется дифференцированно. У всех пациентов должна быть диагностирована гемодинамически значимая ПИ, подтвержденная СКТ или МРТ. Среди клинических проявлений вертебробазиллярной недостаточности на первое место должны выходить эпизоды транзиторной потери сознания (эпизоды диффузной ишемии головного мозга), что подтверждается значимым регрессом данных проявлений по сравнению с другими симптомами (критерий Мак-Немара, $p = 0,0044$).

4. Признаки перенесенных эпизодов ишемии головного мозга, по данным СКТ или МРТ, снижение скорости кровотока по ипсилатеральной СМА и положительные функциональные пробы при проведении ТКД при хроническом течении СМН можно рассматривать как дополнительный объективный критерий в решении вопроса о необходимости хирургической коррекции данной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Когда нужно оперировать патологическую деформацию внутренней сонной артерии? / А. В. Покровский [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 116–122.

2. Клиническая ангиология: руководство для врачей / А. В. Покровский [и др.]; под общ. ред. А. В. Покровского. — М.: Медицина, 2004. — Т. 2.

3. Cronenwett, J. L. Rutherford: *Vascular Surgery* / J. L. Cronenwett, K. W. Johnston. — 6th ed. — Philadelphia: Saunders, 2005. — Vol. 2.

4. Патологическая извитость сонных артерий, как причина развития неврологической симптоматики и ее хирургическая коррекция / В. К. Гринь [и др.] // *Нейронауки: теоретические и практические аспекты*. — 2007. — Т. 3, № 1–2. — С. 93–96.

5. Казанчян, П. О. Патологические деформации внутренних сонных и позвоночных артерий / П. О. Казанчян. — М.: МЭИ, 2005. — 136 с.

6. Kinking of the internal carotid artery clinical significance and surgical management / R. Vannix [et al.] // *The American J. of Surgery*. — 1977. — Vol. 134. — P. 82–89.

7. Kinking, coiling, and tortuosity of extracranial internal carotid artery: is it the effect of a metaplasia? / G. L. Barbera [et al.] // *Surg Radiol Anat*. — 2006. — Vol. 28. — P. 573–580.

8. Kinking of the internal carotid artery: clinical significance and surgical management / H. Van Damme [et al.] // *Cardiovascular Surgery*. — 1995. — Vol. 3. — P. 46–53.

9. Morphological variations of the internal carotid artery: prevalence, characteristics and association with cerebrovascular disease / S. Sacco [et al.] // *International J. of Angiology*. — 2007. — Vol. 16, № 2. — P. 59–61.

10. Carotid artery tortuosity, kinking, coiling: stroke risk factor, marker, or curiosity? / C. Togay-Isikay [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. — 2005. — Vol. 105. — P. 68–72.

11. Родин, Ю. В. Исследование потоков крови при патологической S-образной извитости сонных артерий / Ю. В. Родин // *Международ. неврол. журн.* [Электронный ресурс]. — 2006. — Т. 4, № 8. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-2443/article-2465>. — Дата доступа: 19.01.2013.

12. Профилактика повторных ишемических инсультов / А. В. Гавриленко [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2008. — Т. 14, № 3. — С. 143–148.

13. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: A prospective randomized clinical study / E. Ballotta [et al.] // *J. of Vascular Surgery*. — 2005. — Vol. 42, № 5. — P. 838–846.

14. Каплан, М. Л. Влияние формы патологической извитости сонных артерий на церебральную гемодинамику / М. Л. Каплан, Д. Н. Бонцевич // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2013. — Т. 19, № 3. — С. 102–106.

Поступила 30.06.2014

УДК 616.12-005.4-036.82-089

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС, ПОДВЕРГШИХСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

М. Бенхамед, А. М. Пристром, П. Ф. Черноглаз, В. В. Makeев, Д. А. Кабилов

**Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск
1-я городская клиническая больница, г. Минск**

Статья посвящена оценке качества жизни у 46 пациентов с ИБС, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Для такой оценки использовалась анкета-опросник SF-36 перед и после стентирования коронарных артерий (12 месяцев спустя). В результате исследования установлено, что качество жизни пациентов в отдаленные сроки после стентирования коронарных артерий достоверно возрастает преимущественно за счет физического компонента. Показатели качества жизни напрямую зависят от течения ИБС после стентирования: при возврате стенокардии все показатели (и физическое, и психическое здоровье) резко снижаются, приближаясь к исходному дооперационному уровню.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, качество жизни, ишемическая болезнь сердца, стентирование.

THE ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER PERCUTANEOUS CORONARY SURGERY

M. Benhamed, A. M. Pristrom, P. F. Chernoglaz, V. V. Makeyev, D. A. Kabirov

**Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk
Municipal Clinical Hospital No.1, Minsk**

The article deals with the assessment of the quality of life in 46 patients with coronary heart disease after percutaneous coronary surgery. To assess the quality of life, the SF-36 questionnaire was used before and after coro-

nary artery stenting (12 months later). The study showed that the quality of life of the patients after coronary artery stenting reliably increased mainly due to the physical component. The parameters of life quality are directly dependent on the course of coronary heart disease after stenting: when stenocardia was recurrent, all the indicators (both physical and mental health) became dramatically lower, becoming approximate to the original preoperative level.

Key words: percutaneous coronary intervention, quality of life, coronary heart disease, stenting.

Введение

Количество больных, прооперированных по поводу ИБС, в последние годы быстро возрастает как в нашей стране, так и за рубежом. По всей видимости, эта тенденция в ближайшие годы сохранится. Эндоваскулярная хирургия считается одним из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). В частности, при стентировании венечных артерий у подавляющей части больных наблюдается хороший непосредственный клинико-ангиографический эффект, заключающийся в устранении сужения просвета сосуда, исчезновении или резком уменьшении приступов стенокардии и их эквивалентном повышении толерантности к физическим нагрузкам и работоспособности [1]. У значимой части пациентов этот эффект сохраняется долго, однако есть и больные, у которых наблюдается возврат стенокардии, снижение толерантности к физическим нагрузкам, что в подавляющем большинстве случаев обусловлено рестенозированием или полной окклюзией стентированных участков, появлением атеросклеротического сужения коронарных сосудов в других местах. Эффективность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) изучалась во многих рандомизированных клинических исследованиях [2–5]. В большинстве исследований показано отсутствие преимуществ ЧКВ перед оптимальной медикаментозной терапией. Тем не менее ряд исследователей сообщает о более низких показателях смертности у пациентов, которым была проведена процедура ЧКВ [3, 5]. По этой причине необходимо установить, является ли операция стентирования коронарных сосудов сердца эффективным методом лечения ИБС.

Известно, что дезадаптация в результате любой болезни приводит к снижению жизненного функционирования, уменьшению степени комфортности жизни человека. В связи с этим повышается значимость изучения научных и практических аспектов проблемы реабилитации больных ИБС непосредственно после операции и в отдаленный послеоперационный период. Для этого в последнее время при оценке эффективности лечения стал вводиться показатель качества жизни (КЖ). КЖ — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном

восприятии. КЖ отражает, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания и проводимой терапии. Изучение качества жизни позволяет проанализировать субъективные представления больных о состоянии здоровья, оценить эффективность проводимой терапии, определить недостатки проведенного лечения и предложить способы их коррекции. Это помогает эффективнее мотивировать больных на лечебные мероприятия и повышает их приверженность к лечению [1, 2, 8].

Цель исследования

Оценить КЖ у пациентов с ИБС, подвергшихся ЧКВ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Оценивалось состояние пациентов, которые подвергались стентированию коронарных артерий (КА) в период с ноября 2009 г. по ноябрь 2012 г.

Критерии включения в исследование: пациенты с различными формами ИБС: стабильная стенокардия и постинфарктный кардиосклероз.

Критерии исключения: острый и повторный инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, острая левожелудочковая недостаточность, острые воспалительные заболевания различных органов и систем.

Объем выборки составил 46 человек с ИБС, подвергавшиеся стентированию КА. Всего обследовано 34 (72,34 %) мужчины и 13 (27,66 %) женщин. Медиана возраста в целом по выборке составила 58,50 (53,00–66,00) года.

Для диагностики различных форм ИБС использовались стандартные методы, включающие типичные жалобы пациентов, анамнестические сведения, лабораторные данные, результаты коронарографии, эхокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ и нагрузочного теста (тредмил-тест). Показания для стентирования определялись в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов.

Для оценки КЖ пациенты были обследованы с помощью анкеты-опросника SF-36 (The Short Form-36) перед и после стентирования (12 мес. спустя). Для анализа влияния симптомов болезни на качество жизни пациентов использовался опросник SF-36, созданный в 1992 г. и адаптированный российскими исследовате-

лями Межнародного центра исследования качества жизни (г. Санкт-Петербург) к русскоязычному населению.

SF-36 измеряет составляющие здоровья, которые не являются специфичными для возрастных групп, определенных заболеваний и программ лечения, он отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. В этой методике отобраны 8 из 40 концепций здоровья, которые наиболее часто подвергаются влиянию болезни и терапии. SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал:

1. Физическое функционирование (ФФ) — отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает возможность человека выполнять физическую нагрузку. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физические возможности пациента значительно снижены состоянием его здоровья.

2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФОФС) — влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая способность человека значительно ограничивает выполнение его профессиональной работы или работы по дому.

3. Интенсивность боли (ИБ) — и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (ОСЗ) — оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. Жизненная активность (ЖА) — подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Социальное функционирование (СФ) — социальная активность, эмоциональная и физическая способность общаться с другими людьми. Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФОЭС) — предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением состояния здоровья.

8. Психическое здоровье (ПЗ) — характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале.

Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета «Statistica», 6.1 (Stat-Soft, 2001). Различия между группами считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценка КЖ пациентов, проводилась по данным стандартной опросной карты SF-36 как до стентирования, так и после него в отдаленные сроки (до 12 месяцев), что представлено на рисунке 1.

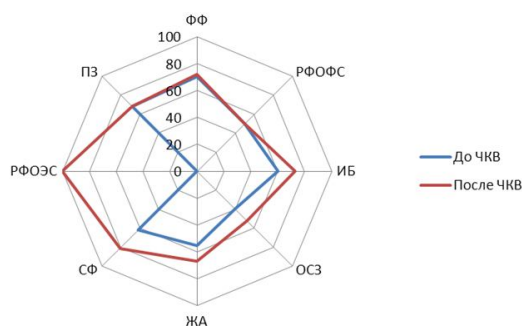


Рисунок 1 — Динамика показателей качества жизни у обследуемых пациентов, подвергавшихся стентированию КА

Проведенная нами оценка КЖ пациентов, которым была проведена ЧКВ со стентированием, как до стентирования, так и в отдаленные сроки после него (до 12 месяцев) показала, что в отдаленные сроки после реваскуляриза-

ции отмечается статистически значимый прирост показателей КЖ ($p < 0,05$): ФФ — до 72 (52–95), ИБ — до 73 (58–100), ОСЗ — до 52 (40–60), ЖА — до 67 (50–75), СФ — до 81 (75–100), РФОФС — до 100 (16–100).

Таким образом, КЖ у больных, перенесших коронарную ангиопластику со стентированием, претерпело значительные изменения после реваскуляризации миокарда в сторону улучшения преимущественно физического компонента здоровья, что говорит о выраженной клинической эффективности данной процедуры. В случае прогрессирования атеросклероза и рестенозирования, выражающихся в возврате стенокардии после ангиопластики, эти показатели

резко ухудшаются, достигая при этом исходных дооперационных значений [9, 10]. Об эффективности проведенного стентирования говорит и достоверный прирост ($p < 0,05$) с $60 \pm 8,7$ до $64,8 \pm 6,7$ % показателя фракции выброса (рисунок 2), снижение которого до уровня менее 35–40 % многими авторами рассматривается как один из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленный период после ЧКВ [10, 11].

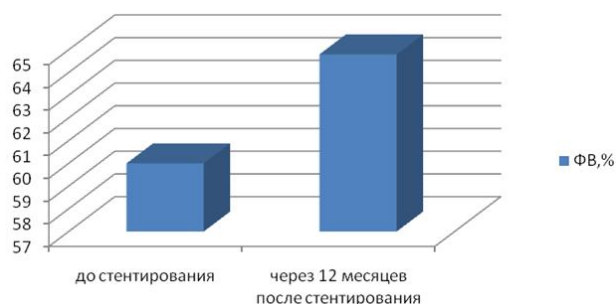


Рисунок 2 — Динамика изменения фракции выброса левого желудочка у обследуемых пациентов, подвергавшихся стентированию КА

Заключение

КЖ пациентов в отдаленные сроки после стентирования КА достоверно возросло преимущественно за счет физического компонента. Показатели КЖ напрямую зависят от течения ИБС после стентирования: при возврате стенокардии все показатели (и физическое, и психическое здоровье) резко снижаются, приближаясь к исходному дооперационному уровню.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аверков, О. В. Антитромбоцитарные препараты как средства увеличения эффективности и обеспечения безопасности чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца / О. В. Аверков // Кардиология. — 2003. — № 11. — С. 66–75.
2. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators / P. D. Galbraith [et al.] // Am Heart J. — 2001. — № 142. — P. 119–126.
3. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease / A. Jeremias [et al.] // Am. J. Med 2009. — № 122. — P. 152–161.
4. Katritsis, D. G. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-

analysis / D. G. Katritsis, J. P. Ioannidis // Circulation. — 2005. — № 111. — P. 2906–2912.

5. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease / A. Schomig [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. — 2008. — № 52.

6. Хрипун, А. В. Функциональная взаимосвязь гемодинамики, липидного обмена, транспорта кислорода у больных ИБС, перенесших операцию реваскуляризации миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06, 14.00.44 / А. В. Хрипун; Ростовский гос. мед. универ. — Ростов-на-Дону, 2003. — 25 с.

7. Дюжиков, А. А. Оценка состояния больных ИБС, перенесших операцию прямой реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе / А. А. Дюжиков, А. В. Хрипун // Материалы Второго съезда кардиологов Южного федерального округа. — Ростов н/Д., 2002. — С. 398.

8. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова // Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — М.: Олма Медиа Групп, 2007. — 320 с.

9. Качество жизни в отдаленные сроки после стентирования коронарных артерий у больных острым коронарным синдромом / С. Т. Мацкеплишвили [и др.] // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН (приложение). — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 253–258.

10. Чахая, Г. О. Отдаленные результаты коронарного стентирования у больных острым коронарным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / Г. О. Чахая. — М., 2010. — 25 с.

11. Стресс-индуцированная ишемия миокарда у больных, перенесших чрескожные коронарные вмешательства / М. П. Мальгина [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2007. — Т. 4, № 11. — С. 32–35.

Поступила 02.09.2014

УДК 616.3-022.7-036.12-072.1-053.2

ВЛИЯНИЕ ТОКСИГЕННЫХ ШТАММОВ *HELICOBACTER PYLORI* НА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

А. В. Налетов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Цель: изучение частоты встречаемости различных генотипов *Helicobacter pylori* у детей с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также оценка влияния токсигенных штаммов на морфологические изменения слизистой оболочки.

Материалы и методы. Обследовано 230 детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в возрасте от 8 до 17 лет.

Результаты. Выявлена неоднородность генома *Helicobacter pylori* среди обследованных пациентов. Персистенция токсигенных штаммов *Helicobacter pylori* ассоциирована с выраженными морфологическими изменениями в слизистой оболочке.

Заключение. Развитие эрозивно-язвенных процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у детей ассоциировано с персистенцией вирулентных штаммов *Helicobacter pylori*, имеющих генотип *cagA+vacAs1/m1* или *cagA+vacAs1s2/m1m2*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, вирулентные штаммы, хроническая гастродуоденальная патология, дети.

THE EFFECT OF TOXIGENIC STRAINS OF *HELICOBACTER PYLORI* ON CLINICAL AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN

A. V. Nalyotov

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine

Objective: to study the incidence rate of different genotypes of *Helicobacter pylori* in children with erosive and ulcerative changes in gastric and duodenum mucosa, as well as to evaluate the effect of toxigenic strains on the morphological changes of the mucosa.

Material of study. 230 children aged from 8 to 17 with chronic gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori* were examined.

Results. The examined patients revealed the heterogeneity of *Helicobacter pylori* genome. The persistence of toxigenic strains of *Helicobacter pylori* is associated with the expressed morphological changes in the mucous membrane.

Conclusion. The development of the erosive and ulcerative processes in the stomach and duodenum mucosa in children is associated with the persistence of virulent strains of *Helicobacter pylori* infection with *cagA+vacAs1/m1* or *cagA+vacAs1s2/m1m2* genotypes.

Key words: *Helicobacter pylori*, virulent strains, chronic gastroduodenal pathology, children.

Введение

По состоянию на сегодняшний день *Helicobacter pylori* (HP) является одной из наиболее распространенных инфекций человека, тесно связанной с его сферой обитания [1]. Около 60 % населения земного шара инфицированы данным микроорганизмом. Частота заболеваний, ассоциированных с HP-инфекцией, варьируется в зависимости от страны и возраста больного. HP в настоящее время рассматривается в качестве ведущего этиопатогенетического фактора формирования хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) среди пациентов разных возрастных групп. Колонизация HP слизистой оболочки (СО) желудка само по себе не вызывает каких-либо симптомов, и лишь менее чем у 20 % инфицированных пациентов развивается клиническая манифестация заболевания [2, 3]. Ответ организма на HP и тяжесть клинического течения ХГДП во многом зависят от состояния местного и общего иммунитета человека, факторов окружающей среды, состава вирулентных свойств микроорганизма, что, в свою очередь, определяется наличием и особенностями цитотоксических генов [3, 4]. Именно наличие в генотипе HP генов *cagA* и *vacA* наиболее часто связывают с повышением риска развития воспалительно-деструктивных и атрофических процессов в СО желудка и ДПК [5].

Одним из основных генов цитотоксичности HP является ген *cagA* (cytotoxin-associated gene A), который признан маркером «островка патогенности» (pathogenicity island — PAI) — генетически варибельного участка, ответственного за образование основных факторов вирулентности бактерий. Ген *cagA* кодирует образование криптового иммунодоминантного протеина — CagA. Данный белок считается ответственным за нарушение целостности эпителия СО желудка, индукцию неконтролируемой пролиферации эпителиальных и лимфоидных клеток, секрецию провоспалительных цитокинов и возникновение воспалительной реакции в СО. Ни у какой другой бактерии не обнаружен гомолог гена *cagA*, поэтому считается, что данный ген является специфическим для HP, возникшим в связи с проживанием бактерии в желудке человека [6, 7].

Вакуолизирующий цитотоксин-ассоциированный ген (Vacuolating cytotoxin-associated gene — *vacA*) присутствует в геноме всех штаммов HP, обладает мозаичной структурой и содержит варибельные части: s-регион (кодирует сигнальный пептид) и m-регион (кодирует средний участок белка). Описаны различные по размеру и нуклеотидной последовательности аллельные подтипы данного гена: s1 или s2, m1 или m2 соответственно. Ген *vacA* кодирует

синтез вакуолизирующего цитотоксина VacA, который вызывает вакуолизацию эпителиоцитов СО желудка и их гибель. Штамм s1/m1 имеет самый высокий уровень цитотоксической активности. В то же время s2/m2 штаммы проявляют незначительную токсическую активность. При любом варианте гена vacA активность протеина, который им продуцируется, возрастает по мере снижения рН желудочного сока. Кроме вакуолизации клеток желудочного эпителия протеин VacA оказывает повреждающее влияние на митохондрии клеток, снижая уровень АТФ, уменьшает устойчивость эпителиальных клеток в условиях окислительного стресса, дезорганизовывает цитоскелет клеток СО желудка, стимулирует апоптоз, ингибирует клеточную пролиферацию [5, 7].

Формирование ХГДП начинается у большинства пациентов в детском возрасте. Большинство исследователей соглашается с тем, что НР-инфекция обычно приобретает в детском возрасте, а частота инфицированности НР в подростковом возрасте не отличается от взрослых [8]. На сегодня исследования, посвященные изучению вопроса влияния токсигенных штаммов НР на тяжесть воспалительных процессов в СО желудка и ДПК у пациентов детского возраста, остаются единичными, а результаты их не однозначными. Вследствие этого изучение влияния вирулентных штаммов НР на особенности клинического течения ХГДП, морфологические изменения СО желудка и ДПК в детском возрасте является актуальной задачей современной медицины.

Цель исследования

Изучение частоты встречаемости различных генотипов НР у детей с эрозивно-язвенными изменениями СО желудка и ДПК, а также оценка влияния токсигенных штаммов на морфологические изменения СО.

Материалы и методы

На базе гастроэнтерологического отделения Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка обследовано 230 детей с ХГДП, ассоциированной с персистенцией НР, в возрасте от 8 до 17 лет. На первом этапе исследования для выявления наиболее часто встречающихся комбинаций генов sagA и vacA среди пациентов с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК все обследованные дети были разделены на три клинические группы: 50 детей с поверхностным хроническим гастродуоденитом (ХГД) (I группа), 60 — с ЯБ ДПК (II группа), 120 — с эрозивным бульбитом (ЭБ), которые составили III группу сравнения. На втором этапе исследования изучены особенности морфологических изменений у пациентов с эрозивно-язвенными процессами в СО на фоне инфицированности токсигенными штаммами НР.

Для подтверждения диагноза всем детям проводилось эндоскопическое исследование желудка и ДПК с прицельной биопсией СО антрального отдела желудка и луковицы ДПК с последующей морфологической оценкой биоптатов согласно Сиднейской системе (1990, 1996). Была использована визуально-аналоговая шкала полуколичественной оценки морфологических изменений в баллах (отсутствие признака — 0, его легкая степень — I, умеренная — II и выраженная — III) по пяти признакам: выраженность хронического воспаления, его активность, обсемененность НР, наличие атрофии и метаплазии эпителия). Окраску препаратов проводили стандартным методом с использованием гематоксилина и эозина.

Диагностика НР проводилась с помощью быстрого уреазного теста с биопсийным материалом, гистологическим методом, постановкой полимеразной цепной реакции с биоптатом и уреазным дыхательным тестом с применением тест-системы «Хелик» с индикаторными трубками («АМА», Россия).

Для проведения полимеразной цепной реакции использовали биоптаты СО из антрального отдела желудка. Гены sagA, vacA и его аллельные формы s-региона (s1 или s2) и m-аллеля (m1 или m2) НР в биоптатах определяли с помощью наборов реагентов «Хеликопол» («Литех», Россия).

Статистический анализ результатов проводили в пакете MedStat и «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ генетических особенностей НР показал широкую неоднородность генома микроба среди детей с ХГДП. У всех детей с ЯБ ДПК (100 %) и у большинства пациентов с ЭБ — 107 (89,2 ± 2,8 %) идентифицированы цитотоксические штаммы НР.

Большинство детей с ЯБ ДПК были инфицированы sagA-положительными штаммами НР. Наличие гена sagA установлено у 47 (78,3 ± 5,3 %) детей, что было достоверно чаще, чем среди других групп сравнения ($p < 0,01$). Ген vacA обнаружен нами у 57 (95,0 ± 2,8 %) пациентов данной группы. Анализ аллельных участков гена vacA показал, что для пациентов с ЯБ ДПК характерным было наличие смешанной комбинации s- и m-регионов. У большинства обследованных нами детей с ЯБ ДПК выявлена комбинация генов vacAs1m1 и vacAs2m2. Среди пациентов данной группы наиболее часто регистрировался комбинированный генотип сигнального аллеля гена vacA: vacAs1s2, который выявлен у 44 (73,3 ± 5,7 %) детей с ЯБ ДПК ($p < 0,001$). Комбинированный генотип m-аллеля гена vacA (vacAm1m2) установлен в 41 (68,3 ± 6,0 %) случае ($p < 0,001$). При проведении анализа комбинаций аллелей s- и m-участков гена vacA установлено, что для детей

с ЯБ ДПК характерным было сочетание смешанных аллелей данного гена. Так, генотип *vacAs1s2/m1m2* обнаружен у 41 (68,3 ± 6,0 %) ребенка с ЯБ ДПК ($p < 0,001$). Генотип *vacAs1m1*, обладающий, согласно литературным данным, самой высокой цитотоксичностью, выявлен среди данной группы пациентов в 13 (21,7 ± 5,3 %) наблюдениях. Главной причиной установленного полиморфизма генов НР, вероятно, является присутствие нескольких штаммов микроорганизма у одного больного. Особенностью исследований было наличие высокого процента встречаемости комбинированного генотипа НР *vacAs1s2/m1m2* с маркером PAI — геном *caxA*. Известно, что между генами *vacA* и *caxA* НР существует тесная взаимосвязь. Большинство *vacA* штаммов являются *caxA*-позитивными, обладают наибольшей активностью адгезии и приводят к высокой плотности колонизации СО желудка микроорганизмами. При этом комбинация *caxA* и различных аллелей гена *vacA* установлена суммарно у 44 (73,3 ± 5,7 %) пациентов с ЯБ ДПК. Смешанный генотип *caxA+vacAs1s2/m1m2* выявлен у 30 (50,0 ± 6,5 %) детей с ЯБ ДПК.

При анализе генотипа НР у пациентов с ЭБ обнаружены некоторые различия в генной структуре бактерий относительно микроорганизмов, персистирующих у детей, страдающих ЯБ ДПК. Не установлено наличие токсигенных штаммов НР у 12 (10,0 ± 2,7 %) пациентов данной группы. Генотип *caxA* выявлен у 70 (58,3 ± 4,5 %) детей с ЭБ. Для данных пациентов характерным было наличие вирулентного подтипа гена *vacAs1/m1*, который установлен в 62 (51,7 ± 4,6 %) случаях и в 41 (34,2 ± 4,3 %) сочетался с геном *caxA*. Комбинированный подтип гена *vacAs1s2/m1m2* регистрировался среди детей с эрозиями луковицы ДПК реже, чем у детей с ЯБ ДПК — 34 (28,3 ± 4,1%) пациента.

При анализе генной структуры НР у детей с поверхностным ХГД отсутствие вирулентных штаммов установлено у 1/3 пациентов — 16 (32,0 ± 6,6 %) случаев. Ген *caxA* выявлен лишь у 7 (14,0 ± 4,9 %) детей данной группы, а ген *vacA* — у 29 (58,0 ± 7,0 %). При поверхностном ХГД наиболее часто регистрировалась комбинация аллелей *s2m2* гена *vacA* — у 11 (22,0 ± 5,9 %) пациентов, которая обладает наименьшей цитотоксичностью.

Таким образом, у детей эрозивно-язвенные изменения СО желудка и ДПК протекают на фоне инфицированности токсигенными штаммами НР, имеющими генотип *caxA+vacAs1m1* или *caxA+vacAs1s2/m1m2*. Данные комбинации генотипа НР выявлены у 105 (58,3 ± 3,7 %) пациентов с эрозивно-язвенными процессами в СО ДПК.

При проведении морфологического исследования СО для детей с ЭБ и ЯБ ДПК, инфицированных токсигенными штаммами *caxA+vacAs1m1*

или *caxA+vacAs1s2/m1m2*, характерным было развитие более выраженных воспалительно-деструктивных изменений в СО желудка и ДПК и более высокая степень ее контаминации НР в сравнении с аналогичными пациентами, имеющими другой набор вирулентных генов НР.

Среди пациентов с воспалительно-деструктивными изменениями СО желудка и ДПК, инфицированных НР с генотипом *caxA+vacAs1s2/m1m2* или *caxA+vacAs1m1*, максимальная III степень обсемененности НР СО желудка установлена в 89 (84,8 ± 3,5 %) случаях, II степень — в 16 (15,2 ± 3,5 %). Высокая степень обсемененности СО ДПК также была характерной для данных пациентов: III или II степень колонизации СО луковицы ДПК установлена у 91 (86,7 ± 3,3 %) и 14 (13,3 ± 3,3 %) пациентов соответственно. У всех детей данной группы имело место активное воспаление в СО луковицы ДПК и антрального отдела желудка, которое, как известно, характеризуется гранулоцитарной инфильтрацией собственной пластинки СО и эпителия. При этом III степень активности воспалительного процесса в СО антрального отдела установлена у 43 (41,0 ± 4,8 %) пациентов, II степень — у 62 (59,0 ± 4,8 %).

Литературные данные о частоте атрофических процессов при ХГД у детей существенно различаются. Существует устойчивое мнение о том, что для формирования атрофического хронического гастрита необходимы долгие годы, поэтому он наблюдается только у взрослых и даже у пожилых людей. Признаки атрофии эпителия СО желудка, которая является морфологическим эквивалентом нарушенного клеточного обновления, регистрировались лишь в группе пациентов с эрозивно-язвенными изменениями в СО — 28 (15,6 ± 2,7 %) случаев. При этом все они были инфицированы НР с вирулентным генотипом *caxA+vacAs1m1* или *caxA+vacAs1s2/m1m2*. Пациенты с признаками атрофии в СО имели возраст старше 15 лет и длительность заболевания более 5 лет.

Общепризнанно, что бактерии НР не способны заселять неизмененную СО ДПК, колонизация возможна только на участках метаплазированного по желудочному типу эпителия. Однако проведенное нами исследование показало, что колонизация ДПК наблюдалась у всех детей с деструктивными изменениями в СО желудка и ДПК, в то время как желудочная метаплазия была установлена менее чем у 1/4 детей. При поверхностном ХГД колонизация НР СО луковицы ДПК установлена в 31 (62,0 ± 6,9 %) случае. Так, желудочная очаговая метаплазия в СО луковицы ДПК выявлена у 38 (21,1 ± 3,0 %) детей с деструктивными изменениями в СО: 13 (21,7 ± 5,3 %) пациентов с ЯБ ДПК и 25 (20,8 ± 3,7 %) — с ЭБ. При этом у 30

(16,7 ± 2,8 %) выявлены токсигенные штаммы НР с генотипом *cagA+vacAs1m1* или *cagA+vacAs1s2/m1m2*. Признаки желудочной метаплазии в СО луковицы ДПК зарегистрированы лишь у 2 (4,0 ± 2,8 %) детей с поверхностным ХГД. Имеющиеся у обследованных пациентов с ХГДП морфологические признаки дуоденита заставляют сомневаться в том, что колонизация СО ДПК возможна лишь после преобразований эпителия по желудочному типу. Согласно полученным результатам, вирулентные штаммы НР способны колонизировать не только желудочный, но и кишечный эпителий. Видимо, желудочная метаплазия является не причиной колонизации НР, а скорее ее следствием и прогрессирует по мере нарастания длительности заболевания, активности воспаления на фоне персистенции токсигенных штаммов НР.

Заключение

Таким образом, развитие эрозивно-язвенных изменений в СО желудка и ДПК у детей ассоциировано с персистенцией вирулентных штаммов НР, имеющих определенный генотип. Так, у детей развитие эрозивных процессов в СО ДПК связано с влиянием штаммов НР с комбинированным вирулентным генотипом *cagA+vacAs1/m1*. Дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие язвенных дефектов СО сопровождается изменением генотипа НР, что может происходить вследствие персистенции нескольких штаммов НР у одного и того же больного, которые имеют в структуре генотипа как высоко вирулентный аллель гена *vacA* —

s1/m1, так и менее вирулентный — *s2/m2*. Именно комбинация генов НР *cagA+vacAs1s2/m1m2* приводит к еще большей активации воспаления, развитию язвенных дефектов и является характерной для детей с ЯБ ДПК. Наличие данных генотипов НР среди пациентов детского возраста ассоциировано с развитием более тяжелых воспалительных процессов в СО с высокой степенью активности и выраженной контаминацией СО антрального отдела желудка и луковицы ДПК НР. Формирование атрофии или метаплазии в СО желудка и ДПК ассоциировано с длительной персистенцией токсигенных штаммов НР у пациентов с ХГДП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* / И. В. Маев [и др.] // Клиническая медицина. — 2013. — № 8. — С. 4–13.
2. *Hagymasi, K.* *Helicobacter pylori* infection: New pathogenetic and clinical aspects / K. Hagymasi, Z. Tulassay // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 7, № 20 (21). — P. 6386–6399.
3. *Mishra, S.* Is *Helicobacter pylori* good or bad? / S. Mishra // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 32, № 3. — P. 301–304.
4. *Абдуллина, Е. В.* Особенности течения хронической *Helicobacter*-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей в зависимости от генетических особенностей микроорганизма / Е. В. Абдуллина // Практическая медицина. — 2012. — № 3 (58). — С. 41–44.
5. *Helicobacter pylori CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis* / J. I. Matos [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 25, № 12. — P. 1431–1441.
6. *Ruggiero, P.* *Helicobacter pylori* infection: what's new / P. Ruggiero // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 25, № 3. — P. 337–344.
7. Functional association between the *Helicobacter pylori* virulence factors *VacA* and *CagA* / R. H. Argent [et al.] // J. Med. Microbiol. — 2008. — Vol. 57 (Pt 2). — P. 145–150.
8. *Урсова, Н. И.* Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н. И. Урсова // Лечащий врач. — 2009. — № 6. — С. 43–46.

Поступила 07.07.2014

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК616.748.11-007.17-073.48+611.018

СОПОСТАВЛЕНИЕ СОНОГРАФИЧЕСКИХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЗАДНЕЙ ДЛИННОЙ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНОЙ СВЯЗКИ

А. М. Юрковский, О. И. Анисеев, С. Л. Ачинович

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

Цель: определение возможностей сонографии при оценке выраженности дистрофических изменений задней длинной крестцово-подвздошной связки.

Материал исследования. Задние длинные крестцово-подвздошные связки от 15 трупов (возраст умерших от 37 до 87 лет, в их числе 11 мужчин — средний возраст 68,5 ± 9,7 года и 4 женщины — средний возраст 51,8 ± 18,3 года).

Результаты. Выделены критерии, позволяющие оценивать умеренные и выраженные дистрофические изменения.

Заключение. Сделан вывод о возможности не только констатации факта повреждения задней длинной крестцово-подвздошной связки, но и более детальной оценки выраженности выявляемых при сонографии изменений.

Ключевые слова: сонография, задняя длинная крестцово-подвздошная связка.

THE COMPARISON OF HISTOLOGIC AND SONOGRAPHIC DATA IN DYSTROPHIC CHANGES OF THE POSTERIOR LONG DORSAL SACROILIAC LIGAMENT

A. M. Yurkovskiy, O. I. Anikeev, S. L. Achinovich

Gomel State Medical University
Gomel Regional Oncologic Clinic

Objective: to identify the potential of sonography in the assessment of expressiveness of changes in the posterior long dorsal sacroiliac ligament.

Material and methods. Posterior long dorsal sacroiliac ligaments from 15 corpses (the age 37 till 87): 11 men (average age 68.0 ± 9.7) and 4 women (average age 51.8 ± 18.3).

Results. Criteria making it possible to assess moderate and expressed dystrophic changes were singled out.

Conclusion. The conclusion was drawn not only about confirmation of the presence of an injury in the posterior long dorsal sacroiliac ligament, but also about more detailed assessment of expressiveness of the changes revealed in sonography.

Key words: sonography, posterior long dorsal sacroiliac ligament.

Введение

Синдром боли в нижней части спины имеет мультифакториальную природу [1] и в некоторых случаях может быть обусловлен патологией связок пояснично-крестцового отдела позвоночника и сопредельных с ними структур [1–5]. Боль при данном синдроме чаще всего локализуется в ягодичной и (или) крестцовой областях (в 92,7 %) [1]. А если точнее, то в области суставного гребня крестца (на уровне SIII–SIV) [1] и (или) задней верхней ости подвздошной кости (у 44 % женщин и 47 % мужчин с так называемой «неспецифической» болью в нижней части спины) [1, 2]. Проекционно эти области совпадают с точками прикрепления задних длинных крестцово-подвздошных связок, которые, как полагают, при чрезмерном напряжении [2–5] и (или) повреждении (подобный вариант развития событий отмечен у 18,4 % пациентов с синдромом боли в нижней части спины) [6] могут инициировать болевой синдром.

Такая ситуация может возникнуть в следующих случаях: при натяжении гомолатеральной крестцово-бугорной связки; при сокращении гомолатеральной мышцы, выпрямляющей спину; при контрнутаии крестца (смещения на несколько миллиметров уже достаточно для увеличения натяжения связки). Кроме того, натяжение (хотя и незначительно) может увеличиться при сокращении двуглавой мышцы бедра и натяжении грудопоясничной фасции (по линии приложения поперечной мышцы живота) [2, 3]. При этом риск возникновения повреждений при реализации любого из указанных механизмов (по отдельности или же в сочетании) будет зависеть от наличия или, правильнее, от выраженности имеющихся на момент перегрузки дистрофических изменений в связках [6]. Именно поэтому эти изменения и должны своевременно выявляться, причем как «in vitro», так и «in vivo». И сде-

лать это можно лишь при наличии соответствующих морфологических и лучевых (например, сонографических) критериев.

Цель исследования

Определение возможностей сонографии при оценке выраженности дистрофических изменений задних длинных крестцово-подвздошных связок.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели было произведено сопоставление данных сонографии с результатами морфологических исследований *in vitro*. Для этого на первом этапе была выполнена аутопсия задних длинных крестцово-подвздошных связок от 15 трупов (возраст умерших от 30 до 87 лет, среди них 11 мужчин — средний возраст $68,0 \pm 9,7$ года и 4 женщины — средний возраст $51,8 \pm 18,3$ года). На втором этапе проводилась сонография образцов задней длинной крестцово-подвздошной связки на ультразвуковом сканере «Toshiba Aplio XG» с использованием датчиков с диапазоном частот 16–18 МГц. Оценка эхо-паттерна проводилась двумя специалистами ультразвуковой диагностики по единой схеме.

На заключительном этапе производилось приготовление гистологических препаратов: осуществлялась стандартная процедура парафиновой проводки; срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином; кроме того, проводилась ШИК-реакция и окраска по Ван Гизону. Микроскопия гистологических препаратов проводилась в проходящем свете на большом увеличении ($\times 400$). Оценка патогистологических изменений проводилась в баллах, соответствующих следующим критериям: оценка клеток фибробластического дифферона (0 баллов — удлиненная форма ядра без отчетливой визуализации цитоплазмы; 1 балл — форма ядра приобретает яйцевидную конфигурацию, но без отчетливой визуализации цитоплазмы; 2 балла — ядро округляется,

немного увеличивается, визуализируется малое количество цитоплазмы; 3 балла — ядро округлое, большое, с обильной цитоплазмой и формирующимися углублениями); оценка межклеточного вещества (0 баллов — отсутствие окрашивания межклеточного вещества; 1 балл — окрашивающийся муцин между волокнами; 2 балла — окрашивающийся муцин между волокнами с нарушением дифференцировки коллагеновых волокон; 3 балла — муцин повсюду, с незаметным прокрашиванием волокон коллагена); оценка коллагеновых волокон (0 баллов — четкая дифференцировка волокон; 1 балл — разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ; 2 балла — разделение волокон с утратой четкости границ, увеличение межклеточного вещества; 3 балла — разделение волокон коллагена с полной потерей архитектоники связки); васкуляризация (0 баллов — кровеносные сосуды, расположенные между волокнами, не визуализируются; 1 балл — капилляры в количестве до 1 в 10 полях зрения; 2 балла — 1–2 капилляра в 10 полях зрения; 3 балла — более чем 2 в 10 полях зрения). В дальнейшем выполнялось ранжирование изменений от 0 (неизменные связки) до 12 баллов (наиболее выраженные нарушения) [7].

Для вычисления ядерно-цитоплазматического отношения (материал брался из средней трети связки) микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с фотокамерой DS-F1 в 6 полях зрения (площадь исследуемых полей зрения составляла 159490 мкм² при увеличении ×400) [7]. Морфометрические расчеты проводились при помощи анализатора изображений WCIF ImageJ.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ «Statistica», 8, StatSoft Inc. Для оценки взаимосвязи признаков использовался метод Спирмена (Spearman Rank Order Correlations). Для сравнения коллатеральных связок использовался U-тест (Mann-Whitney U-Test).

Результаты и обсуждение

Среди исследованных образцов (n = 30) сонографические признаки дистрофических изменений разной выраженности были выявлены во всех образцах (данные представлены в таблице 1). С учетом того, что статистически значимых различий выраженности дистрофических изменений в контралатеральных связках выявлено не было, полученные данные были объединены в одну строку.

Таблица 1 — Морфологическая характеристика исследованных образцов задних длинных крестцово-подвздошных связок

№ п/п	Возраст субъектов, у которых был взят материал	Оценка в баллах по шкале Bonar					Ядерно-цитоплазматическое отношение
		клетки фиброластического дифферона	межклеточное вещество	коллагеновые волокна	васкуляризация	сумма баллов	
1–2	69	2	2	2	2	8	0,57
3–4	30	1	1	1	1	4	0,54
5–6	71	3	2	2	2	9	0,57
7–8	48	1	1	1	1	4	0,4
9–10	74	2	2	2	2	8	0,55
11–12	86	2	3	2	3	10	0,48
13–14	72	2	2	2	2	8	0,55
15–16	64	2	1	1	2	6	0,46
17–18	37	1	1	1	1	4	0,48
19–20	73	2	2	2	2	8	0,41
21–22	50	2	1	1	1	5	0,42
23–24	87	3	2	2	2	9	0,48
25–26	62	2	1	1	2	6	0,45
27–28	64	2	1	1	2	6	0,42
29–30	65	2	2	1	2	7	0,39

Гистологической оценке по шкале Bonar 4–6 баллов (8 препаратов) соответствовал следующий эхопаттерн: сохранение фибриллярной текстуры, отсутствие гипоехогенных зон и кальцификатов в пределах связки. При этом гистологически выявлялось разделение отдельных волокон с сохранением целостности связки.

Гистологической оценке по шкале Bonar 7–8 баллов (8 препаратов) соответствовал следующий эхо-

паттерн: отсутствие четкого отображения фибриллярной текстуры, неоднородность структуры с наличием гипоехогенных зон в пределах связки. Данному варианту соответствовали следующие гистологические данные: нарушение дифференцировки фибриллярных волокон, их разделение, округление ядер клеток фибробластического дифферона, наличие видимой цитоплазмы и наличие кровеносных сосудов между волокнами.

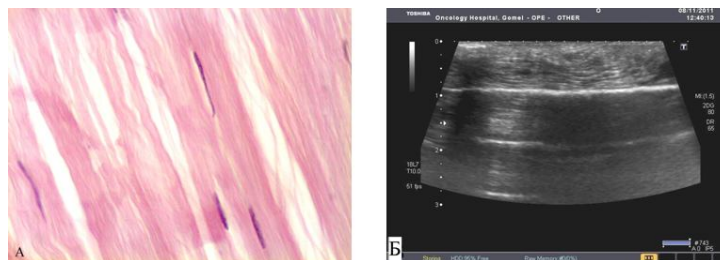


Рисунок 1 — Гистологические и сонографические параллели при оценке 4–6 баллов по шкале *Bonar*:
А. Микрофотография задней длинной крестцово-подвздошной связки при оценке по шкале *Bonar* 4–6 баллов, окраска гематоксилин-эозин, ув.×400: есть немного увеличенные, округляющиеся ядра, определяется малое количество цитоплазмы, разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ.
Б. Сонограмма: дифференцировка фибриллярных волокон не нарушена, отсутствие гипоехогенных зон в пределах связки.

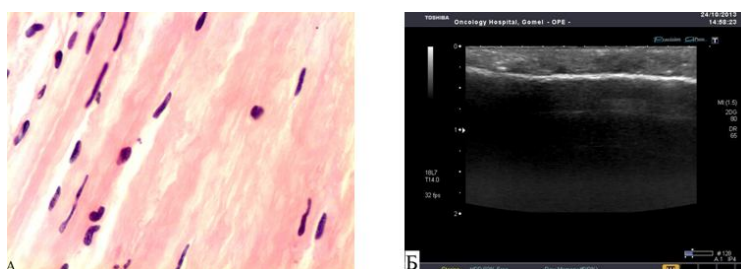


Рисунок 2 — Гистологические и сонографические параллели при оценке 7–8 баллов по шкале *Bonar*:
А. Микрофотографии задней длинной крестцово-подвздошной связки при оценке по шкале *Bonar* 8–9 баллов, окраска гематоксилин-эозин, ув.×400: разделение фибриллярных волокон, округление ядер клеток фибробластического дифферона.
Б. Сонограмма: сохранение четкости отображения фибриллярной текстуры, появление гипоехогенных зон в пределах связки

При гистологической оценке по шкале *Bonar* 9–10 и более баллов (4 препарата) отмечались смазанность фибриллярной текстуры связок, гипоехогенные зоны в ткани связки и кальцификаты. Данному варианту соответствовали следующие гистологические данные: исчезнове-

ние дифференцировки фибриллярных волокон, уменьшение количества клеток фибробластического дифферона, округление их ядер и наличие обильной цитоплазмы; кроме того, наличие видимых кровеносных сосудов между волокнами (более 2 в 10 полях зрения).

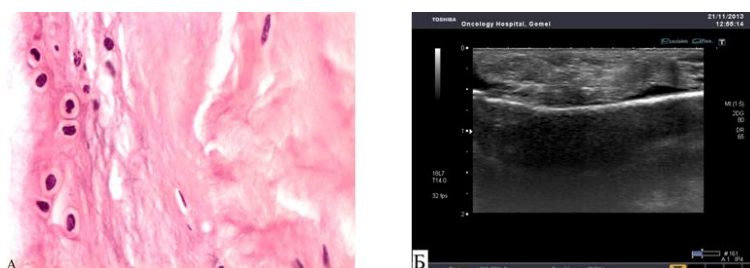


Рисунок 3 — Гистологические и сонографические параллели при оценке 9–10 баллов по шкале *Bonar*:
А. Микрофотографии задней длинной крестцово-подвздошной связки при оценке по шкале *Bonar* 9–10 баллов, окраска гематоксилин-эозин, ув.×400: исчезновение дифференцировки фибриллярных волокон, уменьшение количества фибробластов, округление их ядер, окрашивающийся муцин между волокнами.
Б. Сонограмма: уменьшение четкости отображения фибриллярной текстуры, наличие гипоехогенных зон, гистологическим эквивалентом которых является мукоидная дистрофия

Таким образом, параллелизм между патогистологическими изменениями ППС и сонографической картиной позволяет в определенной мере судить не только о наличии дистрофических изменений, но и об их выраженности.

Исходя из предположения, что возрастной фактор может оказывать существенное влияние на характер эхо-паттерна задней длинной крестцово-подвздошной связки, была проведена оценка степени взаимосвязи этого фактора

со шкалой *Bonar*. В результате была выявлена (без учета половых различий) следующая статистически значимая корреляция: между возрастом и выраженностью дистрофических изменений, то есть итоговой оценкой по шкале *Bonar* ($R = 0,94$; $p = 0,00001$); между возрастом и изменениями клеток фибробластического дифферона ($R = 0,73$; $p = 0,002$); между возрастом и изменениями коллагеновых волокон ($R = 0,87$; $p = 0,00003$); между возрастом и степенью васкуляризации ($R = 0,81$; $p = 0,0003$); между возрастом и изменением межзубчатого вещества ($R = 0,66$; $p = 0,0002$).

Учитывая то, что сонографию задних длинных крестцово-подвздошных связок в некоторых случаях будет необходимо дополнять тонкоигольной биопсией (а это подразумевает исследование материала, количество которого, скорее всего, будет недостаточно для оценки по шкале *Bonar*), был изучен уровень корреляции итоговой

оценки по шкале *Bonar* с величиной ядерно-цитоплазматического отношения по предложенной ранее методике [7]. В результате было подтверждено (без учета половых различий) наличие умеренной корреляции между возрастом и величиной ядерно-цитоплазматического отношения ($R = 0,65$; $p = 0,009$) и сильной корреляции между величиной ядерно-цитоплазматического отношения и оценкой по шкале *Bonar* ($R = 0,75$; $p = 0,001$). Такой уровень корреляции дает основания рекомендовать определение величины ядерно-цитоплазматического отношения в качестве дополнительного (ориентировочного) критерия в вышеуказанных случаях.

При рассмотрении результатов гистологической оценки отдельно у мужчин и женщин было отмечено наличие статистически значимой зависимости между возрастом и критериями шкалы *Bonar* (соответствующие данные приведены в таблице 2).

Таблица 2 — Показатели корреляции (Spearman Rank Order Correlations) между критериями шкалы *Bonar* и возрастом при оценке образцов задних длинных крестцово-подвздошных связок отдельно у мужчин и женщин

Критерии шкалы <i>Bonar</i>									
клетки фибробластического дифферона		межзубчатое вещество		коллагеновые волокна		васкуляризация		по сумме баллов	
м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
$R = 0,68$	$R = 0,94$	$R = 0,87$	$R = 0,89$	$R = 0,87$	$R = 0,9$	$R = 0,73$	$R = 0,9$	$R = 0,97$	$R = 0,95$
$p = 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,04$	$p = 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,005$	$p = 0,05$

Выводы

1. Спектр сонографических изменений задней длинной крестцово-подвздошной связки находится в зависимости от выраженности дистрофических изменений:

— четкое отображение фибриллярной текстуры и отсутствие гипозоногенных зон в пределах связки соответствуют незначительным по выраженности дистрофическим изменениям (4–6 баллов по шкале *Bonar*);

— четкое отображение фибриллярной текстуры и наличие мелких гипозоногенных зон в пределах связки могут соответствовать умеренным дистрофическим изменениям (7–8 баллов по шкале *Bonar*);

— нечеткость фибриллярной текстуры, множественные гипозоногенные участки и кальцинаты в пределах связки могут соответствовать выраженным дистрофическим изменениям (9 и более баллов по шкале *Bonar*).

2. Оценка выраженности дистрофических изменений задних длинных крестцово-подвздошных связок посредством определения показателя ядерно-цитоплазматического отношения клеток фибробластического дифферона может быть рекомендована для ориентировочного определения выраженности изменений при отсутствии достаточного (для оценки по шкале *Bonar*) количества материала.

3. В комплексе причин, приводящих к дистрофическим изменениям задней длинной крестцово-подвздошной связки, возрастной фактор является определяющим. Однако отсутствие четких представлений о возрастных (то есть присущих конкретному возрастному периоду) значениях шкалы *Bonar* не позволяет дифференцировать возрастные изменения от дистрофических изменений, возникших вследствие функциональной перегрузки, в связи с чем требуется разработка соответствующих критериев.

4. Необходима также оценка (для начала — *in vitro*) влияния на характер сонографического паттерна мягкотканевых образований, располагающихся между сканирующей поверхностью датчика и задней длинной крестцово-подвздошной связкой (с морфологической верификацией дистрофических изменений).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жарков, П. Л. «Поясничные» боли / П. Л. Жарков, А. П. Жарков, С. М. Бубновский. — М.: Юниартпринт, 2001. — С. 25–86.
2. The function of the long dorsal sacroiliac ligament its implication for understanding low back pain / A. Vleeming [et al.] // Spine. — 1996. — Vol. 21, № 5. — P. 556–562.
3. The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications / A. Vleeming [et al.] // J. Anat. — 2012. — Vol. 221, № 6. — P. 537–567.
4. McGrath, C. The long posterior sacroiliac ligament: A histological study of morphological relations in the posterior sacroiliac region / C. McGrath, H. Nicholson, P. Hurst // Joint Bone Spine. — 2009. — Vol. 76, № 1. — P. 57–62.

5. Gopher, T. E. P. Minor back injuries / T. E. P. Gopher / Cal. West. Med. — 1934. — Vol. 40, № 4. — P. 234–238.

6. Юрковский, А. М. Есть ли патологический континуум при повреждениях подвздошно-поясничной связки? / А. М. Юрковский // Проблемы здоровья и экологии. — 2012. — № 4. — С. 27–32.

7. Юрковский, А. М. Гистопатологические изменения подвздошно-поясничной связки: диагностическая значимость показателя ядерно-цитоплазматического отношения / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 3. — С. 39–43.

Поступила 04.04.2014

УДК-614.876.06:621.039.58

**МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗА ТЕКУЩИХ И НАКОПЛЕННЫХ ДОЗ
ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ, СФОРМИРОВАННЫХ С 1987 г.
У НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов

**Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины
Гомельский государственный медицинский университет**

Цель: разработка математической модели для оценки и прогноза текущих и накопленных доз внутреннего облучения населения по результатам СИЧ-измерений с 1987 г.

Материалы и методы. Исследовались результаты СИЧ-измерений из Базы данных РНПЦ РМиЭЧ. Метод включал отбор статистически достоверных средних значений дозы внутреннего облучения в НП. В качестве фактора для получения искомым зависимостей была определена величина приведенной дозы.

Результаты. Экспериментальные данные динамики дозы во времени были аппроксимированы математической моделью в виде суммы двух экспонент, отражающей различные закономерности формирования дозы внутреннего облучения в различные периоды времени после аварии.

Заключение. Разработанная модель имеет достаточно высокий коэффициент корреляции с экспериментальными зависимостями: 0,78–0,88, что позволяет использовать ее с меньшими затратами и приемлемой точностью для разработки Каталогов доз.

Ключевые слова: доза внутреннего облучения, цезий-137, математическая модель, экспоненциальная зависимость, коэффициент корреляции, чернобыльская авария.

**MODEL FOR ASSESSMENT AND PREDICTION OF CURRENT
AND ACCUMULATED INTERNAL IRRADIATION DOSES IN THE POPULATION
OF THE REPUBLIC OF BELARUS SINCE 1987**

L. A. Chunikhin, D. N. Drozdov

**Gomel State University named after F. Skorina
Gomel State Medical University**

Objective: to develop a mathematical model for assessment and prediction of current and accumulated internal irradiation doses in the population since 1987 by WBS-measures.

Material and methods. The results of the WBS-measures taken from the RRCRM&HE Data Base were analyzed. The method included selection of the statistically reliable average values of internal irradiation doses in a settlement. A value of the mentioned dose was set as a factor for unknown dependences.

Results. The experimental data of the dose time dynamics were approximated with a mathematical model as a sum of two-exponents reflecting different regularities of internal irradiation dose forming over different periods after the disaster.

Conclusion. The developed model has a relatively high coefficient of correlation with experimental dependences 0.78–0.88, which makes it possible to use it with less cost and acceptable accuracy for development of the Dose catalogue.

Key words: caesium-137, Chernobyl accident, mathematic model, exponential function, correlation factor, internal dose.

Введение

На территории, загрязненной радиоактивными выпадениями в результате аварии на ЧАЭС, проживало несколько миллионов человек, подвергшихся радиоактивному воздействию в различной степени. Дозы облучения определяют основные медико-биологические последствия пострадавшего от радиационного воздействия населения. Базовой простран-

ственной структурой для реконструкции дозы облучения включенных в белорусский Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации, вследствие катастрофы на ЧАЭС [1], является населенный пункт (НП) проживания. Основой для реконструкции в данном случае являются оценки средних доз жителей НП, наименее отличающиеся от измеренных значений, полученных инструментальными ме-

тодами. Реконструкция дозы опирается, в основном, на расчетные методы, подкрепляемые результатами инструментальных измерений [2].

Доза внешнего облучения монотонно снижается вследствие распада радионуклидов, заглупления их по профилю почвы, контрмер; закономерности изменения дозы внутреннего облучения являются более сложными, менее прогнозируемыми вследствие нерегулярности изменения и зависят от большого числа факторов, в том числе и от эффективности контрмер. Эффективность которых трудно оценить вследствие различий в радиационной обстановке НП, возможностей, объемов и времени проведения противорадиационных мероприятий, а также соблюдения населением вводимых ограничений на разных территориях.

Цель работы

Разработка математической модели для оценки и прогноза текущих и накопленных доз внутреннего облучения населения по результатам СИЧ-измерений с 1987 г.

Материалы и методы

Материалами для исследований были результаты СИЧ-измерений из Базы данных РНПЦ РМ и ЭЧ. Методом являлся отбор статистически достоверных средних значений дозы внутреннего облучения в НП, представительных по отношению к НП Каталога-2009 по типам почв, численности населения и удельной площади леса. В качестве фактора для получения искомых зависимостей была определена величина приведенной дозы. Информация по плотности загрязнения ^{137}Cs была предоставлена Департаментом по гидрометеорологии Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды. Реконструкция средних

эффективных накопленных доз внутреннего облучения жителей НП проведена в русле развития методологических подходов оценки дозы [3, 4]. Было показано, что основными факторами, влияющими на формирование дозы внутреннего облучения жителей НП, расположенных на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях, является потребление молока и пищевых продуктов леса, особенно грибов. При этом молочный компонент дозы уменьшается вследствие проведенных контрмер и радиационного улучшения пастбищного хозяйства, в то время как уровень загрязнения даров леса практически не меняется. Потребление даров леса жителями сельских НП в значительной степени варьирует в зависимости от урожайности грибов и лесных ягод. В течение послеаварийного периода менялось отношение людей к существующим запретам на потребление загрязненных пищевых продуктов, особенно «даров леса». Выделены основные факторы формирования дозы внутреннего облучения: коэффициенты перехода из почвы в молоко, кислотность почв, удельная площадь леса в ареале НП. Используя обоснованный в работе [5, 6] методический подход, получили изменение доз внутреннего облучения взрослых жителей загрязненных чернобыльскими радионуклидами НП во времени по результатам СИЧ-измерений для трех регионов, отличающихся по условиям формирования дозы.

На рисунке 1 приведены средние по годам значения дозы внутреннего облучения жителей НП, отнесенные к плотности загрязнения территории проживания, для трех регионов: Полесье (регион 1), Центр (регион 2) и Северо-Восток (регион 3).

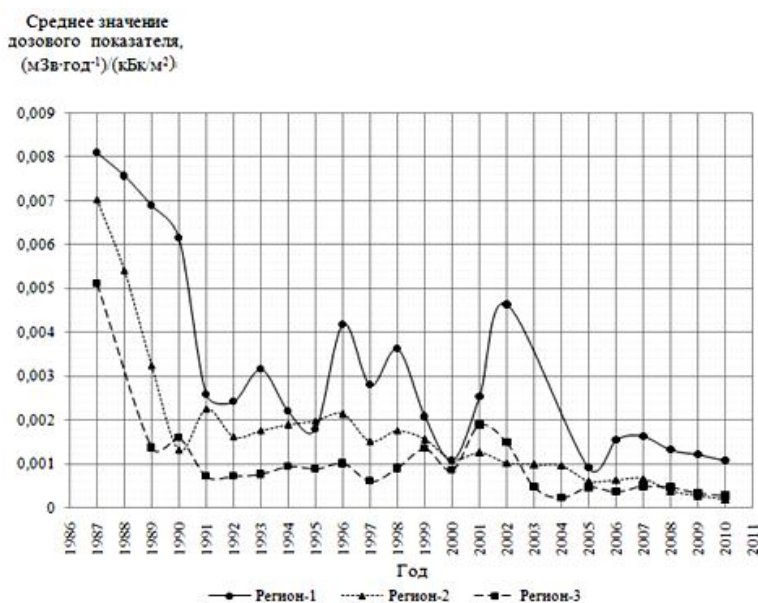


Рисунок 1 — Динамика приведенной дозы внутреннего облучения в период 1987–2008 гг. по данным массовых СИЧ-измерений

Для получения средних значений приведенной дозы (доза, деленная на плотность загрязнения) по всем годам СИЧ-измерений, за исключением 1987 и 1988 гг., была использована выборка представительных НП согласно КATALOGУ доз-2009 [7]. В качестве дополнительных критериев использовались значения численности населения НП (до 100 чел., 100–300 чел. и более 300 чел.) и величина удельной площади леса (менее 0,35, 0,35–0,70, более 0,70). Значения приведенной дозы в 1987 и 1988 гг. были получены усреднением ограниченного числа измерений или посредством линейной интерполяции.

Среднюю накопленную дозу внутреннего облучения для k-го НП j-го региона с 1987 г. рассчитывали по зависимостям изменения доз, приведенных на рисунке 1, при помощи следующей формулы:

$$E_{jk} = \sum_{i=1}^n \sigma_{ik} \times K_{ij} \quad (1)$$

где E_{jk} — накопленная доза внутреннего облучения в k-м НП j-го региона, мЗв;

K_{jk} — значение приведенной дозы j-го региона в i-й год, мЗв·м²/кБк;

σ_{jk} — плотность загрязнения территории НП ¹³⁷Cs, кБк/м².

Численность населения и удельная площадь леса вокруг населенного пункта формализована в виде поправочного коэффициента, учитывающего влияние этих факторов на формирование средней дозы внутреннего облучения по НП. Для определения этого коэффициента были получены линейные зависимости согласно процедуре, изложенной в работах [4, 5]. Параметры полученных линейных регрессий приведены в таблице 1.

Накопленную дозу для НП с учетом поправочного коэффициента рассчитывали с помощью следующей формулы:

$$E_{jk} = K_{nonp.k} \times \sum_{i=1}^n \sigma_{ik} \times K_{ij} \quad (2)$$

где $K_{nonp.k}$ — величина поправочного коэффициента k-го НП, относительные единицы.

Результаты и обсуждение

Было установлено различие в динамике снижения приведенной дозы внутреннего облучения в разных регионах. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 1 — Коэффициенты линейной регрессии K_{nonp} на удельную площадь леса в 3 регионах

Регион	1987–1993 гг.			1994–1998 гг.			1999–2004 гг.			2005–2010 гг.			Среднее	
	a	b	r	a	b	r	a	b	r	a	b	r	a	b
Полесье	0,021	0,60	0,88	0,027	0,66	0,95	0,040	0,45	0,97	0,018	0,74	0,97	0,027	0,61
Центр	-0,030	1,14	0,40	—	0,97	0	0,070	0,72	0,84	0,060	0,76	0,81	0,065	0,74
С.-В.	0,005	0,65	0,18	0,02	0,57	0,70	0,028	0,59	0,74	0,032	0,50	0,78	0,027	0,56

Таблица 2 — Сравнение значений приведенной дозы внутреннего облучения в разных регионах

Регионы	$X \pm m$, мЗв·м ² /кБк·год	t-критерий	df	p-уровень	
Полесье-СВ	31,58 ± 4,34	17,46 ± 3,18	2,63	42	0,0120
Полесье-Центр	31,58 ± 4,34	11,19 ± 2,20	4,19	34	0,0002
СВ-Центр	17,46 ± 3,18	10,19 ± 2,20	1,62	41	0,0112

Экспериментальные значения динамики дозы во времени были аппроксимированы математической моделью в виде суммы двух экспонент, отражающей различные закономерности формирования дозы внутреннего облучения в различные периоды времени после аварии:

$$Y = A_1 \times \exp(-0,693t / T_{1/21}) + A_2 \times \exp(-0,693t / T_{1/22}) \quad (3)$$

Параметры полученной двухэкспоненциальной зависимости приведены в таблице 3.

Параметрами модели являются: период полууменьшения дозы в 1-й экспоненте — 3–5 лет, во 2-й — 12–31 год. Существенный разброс значений периода полууменьшения дозы

для 2-й экспоненты обусловлен различным влиянием на величину дозы потребления пищевых продуктов леса.

1-я экспонента аппроксимирует быстрый компонент на начальном отрезке времени (быстрая фаза), а 2-я — описывает участок кривой медленного снижения приведенной дозы внутреннего облучения в последующий период (медленная фаза).

На рисунках 2–4 представлена экстраполяция динамики снижения накопленной дозы внутреннего облучения по экспериментальным данным для разных регионов с помощью двухэкспоненциальной модели.

Таблица 3 — Параметры двухэкспоненциальной модели

Регионы	A1, мЗв·м ² /кБк·год	T _{1/21} , лет	A2, мЗв·м ² /кБк·год	T _{1/22} , лет	Коэффициент корреляции
Полесье	72·10 ⁻⁴	5	24·10 ⁻⁴	31	0,83
СВ	32·10 ⁻⁴	4	26·10 ⁻⁴	15	0,88
Центр	29·10 ⁻⁴	3	17·10 ⁻⁴	12	0,78

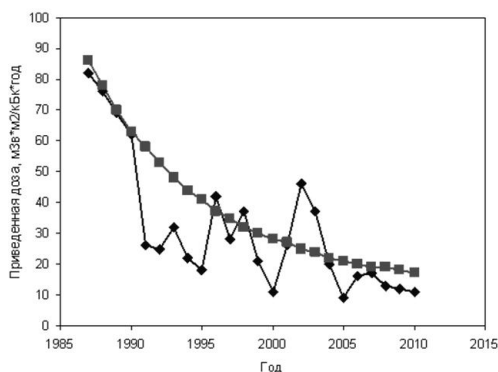


Рисунок 2 — Экстраполяция динамики среднегодовых доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов региона Полесье

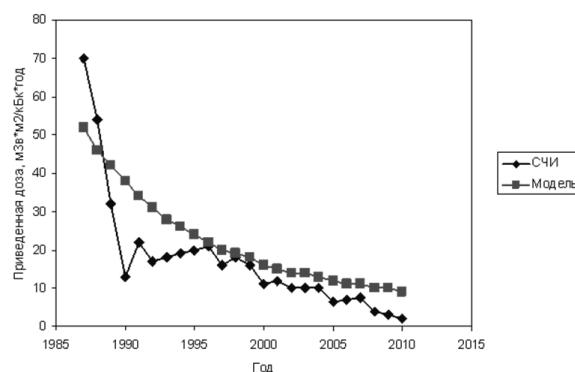


Рисунок 3 — Экстраполяция динамики среднегодовых доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов региона Центр

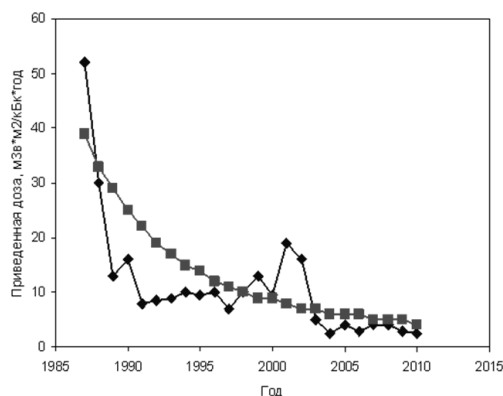


Рисунок 4 — Экстраполяция динамики среднегодовых доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов региона Северо-Восток

Динамика снижения приведенной дозы, аппроксимированной суммой двух экспонент имеет разумное объяснение: основные объемы противорадиационных мероприятий в первые годы после аварии были реализованы в регионе Центр, включающий Брагинский, Хойникский и Наровлянский районы. В связи с этим значение периода полууменьшения дозы 1-й экспоненты имеет наименьшее значение. Крупные масштабы и большой объем контрмер были выполнены и в регионе Северо-Восток (Ветковский, Чечерский, Кормянский и др. районы), хотя имела место значительная задержка по времени. Регион Полесье резко отличается от других по условиям дозоформирования. В основном это объясняется преобладанием почв с аномально высокими коэффициентами «почва-растение» и пищевыми привычками жителей региона, связанными с традиционно высоким потреблением пищевых продуктов леса. Кроме этого, территория региона в меньшей степени загрязнена чернобыльскими радионуклидами, вследствие чего объем проведенных контрмер был меньшим, чем в других регионах. Следует обратить внимание на значение периода полууменьшения дозы 2-й экспоненты для региона Полесье — 31 год. На первый взгляд, эта величина являет-

ся парадоксом, так как превышает значение периода полураспада цезия-137. Этот факт означает, что активность дикорастущих грибов и лесных ягод практически не меняется, а потребление в условиях фактического отсутствия запретов на пользование лесом значительно зависит от урожайности «даров леса» [8].

Влияние лесной компоненты дозы также выражено в «пульсирующем» характере изменения ее во времени, характерного для региона Северо-Восток и, особенно, региона Полесье (рисунок 2, 4).

Для анализа динамики дозы внутреннего облучения во времени за весь период отметим 2 характерных временных отрезка. Первый: 1987–1995 гг., который определяется соблюдением, в основном, запретительных контрмер на потребление молока из личных подсобных хозяйств (ЛПХ), пищевых продуктов леса (грибы, ягоды, дичь), тотальной закупкой государством молока, производимого в ЛПХ и, как следствие, постепенной ликвидацией личного молочного стада. В этом периоде зафиксированы наиболее высокие уровни загрязнения цезием и стронцием сельскохозяйственной и пищевой продукции. Второй: 1999–2004 гг. определяется стабилизацией радиационной обстановки, проведением контрмер в ЛПХ, резким снижением уровня загрязнения радионук-

лидами сельскохозяйственной и пищевой продукции, производимой и потребляемой населением и практически недействующими ограничениями на сбор и потребление «даров леса» на территории проживания при практически не снижающимся высоким уровнем загрязнения пищевых продуктов леса, особенно, дикорастущих грибов. Второй из выделенных периодов времени характеризуется, кроме того, высоким уровнем урожайности грибов на фоне отказа большинства населения от их сбора и потребления.

Различия в значениях экспериментальной и модельной зависимости в отмеченные периоды для регионов Полесье и Северо-Восток, как лесистых регионов, обусловлены фактором потребления пищевых продуктов леса. Заниженные экспериментальные значения для всех регионов по сравнению с модельными зависимостями в первый период времени могут быть интерпретированы как влияние «фактора контрмер» [9].

Заключение

Разработанная двухэкспоненциальная модель динамики дозы внутреннего облучения во времени может быть успешно применима для оценки текущих и накопленных доз внутреннего облучения, что подтверждается статистическим анализом. Удобство модели заключается в ее формализации, использование 2-х экспонент позволяет учесть различные закономерности формирования дозы в разные временные отрезки после аварии. Вторая экспонента практически может использоваться для прогноза на довольно длительный период. Вследствие того реальные дозы внутреннего облучения в настоящий период малы и количество НП с текущим значением дозы 1 мЗв и более резко уменьшается со временем, модель в ближайшее время можно использовать для разработки Каталога доз.

Накопленная доза облучения является наиболее обоснованным показателем эффективности контрмер, так как контрмеры проводили в разное время в различных регионах, в разных объемах, при различных почвенно-климатических, хозяйственных и социальных условиях, и результаты проведенных контрмер нелинейно распределялись во времени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Постановление Кабинета Министров Республики Беларусь № 283. — 05.05.1993.
2. Реконструкция средней накопленной в 1986–2001 гг. эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов РФ, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на ЧАЭС в 1986 г. Методические указания МУ 2.6.1.114-02: утв. гл. сан. вр. РФ Г.Г. Онищенко. — М.: Минздрав России, 2002. — 23 с.
3. Реконструкция среднегрупповых и коллективных накопленных доз облучения жителей населенных пунктов Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС: утв. гл. сан. вр. Республики Беларусь В.И. Ключеновичем 30.06.2002 г. — Минск, 2002. — 41 с.
4. Мониторинг текущих доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территориях загрязненных радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС. Инструкция по применению № 0510809: утв. Минздравом РБ 19.03.2010 г. — Гомель, 2010. — 13 с.
5. Власова, Н. Г. Статистический анализ результатов СИЧ-измерений для оценки дозы внутреннего облучения сельских жителей в отдаленный период аварии на ЧАЭС / Н. Г. Власова, Д. Н. Дроздов, Л. А. Чунихин // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2009. — № 4. — С. 397–406.
6. СИЧ-ориентированный метод оценки годовых доз внутреннего облучения населения в отдаленный период Чернобыльской аварии / А. В. Рожко [и др.] // Радиация и риск. — 2009. — Т. 18, № 2. — С. 48–60.
7. Каталог средних годовых эффективных доз облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь / Н. Г. Власова [и др.]; утв. Министром здравоохранения Республики Беларусь 07.07.2009 г. — Гомель: РНПЦ Р МиЭЧ, 2009. — 86 с.
8. Дроздов, Д. Н. Динамика изменения дозы внутреннего облучения в зависимости от урожайности дикорастущих грибов / Д. Н. Дроздов, Л. А. Чунихин // Сб. научн. тр. Институт Леса НАН РБ. 2013. — С. 451–460.
9. Чунихин, Л. А. Оценка средних эффективных накопленных доз внутреннего облучения жителей РБ, проживающих на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях по результатам СИЧ-измерений с 1987 г. / Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов // Радиационная биология и радиоэкология. — 2012. — Т. 52, № 2. — С. 167–174.

Поступила 27.06.2014

УДК 612.13:612.766.1

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

С. Н. Мельник, Е. С. Сукач, О. Г. Савченко

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: оценить показатели центральной гемодинамики молодых людей, в зависимости от типа кровообращения при физических нагрузках.

Материалы и методы. Методом грудной тетраполярной реографии (импедансной кардиографии) обследовано 39 студентов-юношей УО «ГомГМУ». Определяли следующие показатели центральной гемодинамики: частота сердечных сокращений, ударный объем, минутный объем, сердечный индекс, общее периферическое сопротивление, давление наполнения левого желудочка. Показатели центральной гемодинамики исследовали в состоянии покоя и после физической нагрузки. В качестве физической работы применяли велоэргометрическую пробу со ступенчато возрастающей нагрузкой.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что для обследуемых студентов с гиперкинетическим типом кровообращения в состоянии покоя были характерны высокие показатели ударного объема, минутного объема, сердечного индекса и низкое значение общего периферического сопротивления, типичные для умеренной гипердинамии сердечной деятельности, с гипокинетическим — низкие значения ударного

объема, минутного объема, сердечного индекса и высокие показатели общего периферического сопротивления, давления наполнения левого желудочка, свойственные более экономичному режиму работы сердца. Студенты с нормокинетическим типом кровообращения характеризовались средними значениями изучаемых показателей в состоянии покоя. Выявлены особенности показателей центральной гемодинамики молодых людей, в зависимости от типа кровообращения при физических нагрузках.

Заключение. У юношей с гиперкинетическим типом кровообращения при физических нагрузках сердце работает в наименее экономичном режиме, и диапазон компенсаторных возможностей этого типа ограничен. Наоборот, гипокинетический тип кровообращения является наиболее экономичным, и сердечно-сосудистая система при этом типе кровообращения обладает большим диапазоном мобилизации функции.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, типы кровообращения, показатели центральной гемодинамики, физические нагрузки.

THE PARAMETERS OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN YOUNG PEOPLE DEPENDING ON THE TYPE OF BLOOD CIRCULATION DURING PHYSICAL EXERCISE

S. N. Melnik, E. S. Sukach, O. G. Savchenko

Gomel State Medical University

The purpose of the study: to assess the parameters of central hemodynamics in young people with different types of blood circulation during physical exercise.

Materials and methods. 39 male students of Gomel State Medical University were examined by the method of tetrapolar chest reography (impedance cardiography). The following parameters of central hemodynamics were assessed: heart rate, stroke volume, cardiac output, cardiac index, total peripheral resistance and left ventricular filling pressure. The parameters of central hemodynamics were studied in quiescent state and after physical exercise. Bicycle ergometric test with stepwise increasing load was used as physical exercise.

Results and discussion. The study showed that the examined students with hyperkinetic type of circulation in quiescent state were characterized by high values of stroke volume, cardiac output, cardiac index and low total peripheral resistance, which are typical for moderate hyperdynamia of cardiac activity. Students with hypokinetic type had low values of stroke volume, cardiac output, cardiac index and high total peripheral resistance, left ventricular filling pressure which characterize more economical mode of heart work. Students with normokinetic type of circulation were characterized by average values of the studied parameters in quiescent state. The features of the central hemodynamics parameters in young people depending on the type of blood circulation during physical exertion were revealed.

Conclusion. In young men with hyperkinetic type of circulation during physical exercise the heart works in the least economical mode, and the range of compensatory possibilities of this type is limited. On the contrary, hypokinetic circulation is the most economical and the cardiovascular system in this type of circulation has a large range of function mobilization.

Key words: cardiovascular system, types of blood circulation, central hemodynamics, physical exercise.

Введение

Дефицит двигательной активности молодых людей, занимающихся напряженной умственной деятельностью, является одним из predisposing факторов снижения их адаптационного потенциала. Гипокинезия и гиподинамия, весьма неудовлетворительно компенсируемые теми занятиями физической культурой, которые проводятся в рамках стандартного образовательного процесса в высшей школе, негативно влияют на организм молодого человека и, в первую очередь, на состояние его сердечно-сосудистой системы (ССС) [1].

Сердечно-сосудистая система рассматривается в экологической физиологии и физиологии труда как индикатор адаптационных реакций целостного организма. При этом ССС человека с ее многоуровневой регуляцией и саморегуляцией обеспечивает функционирование всех систем организма в изменяющихся условиях внешнего воздействия и участвует в реализации компенсаторных реакций организма в экстремальных условиях жизнедеятельности [2–4].

Методы исследования функций ССС лежат в основе оценки степени напряжения регуляторных механизмов и функциональных резервов организма человека. При этом особое внимание уделяется оценке функционального состояния сердца. Ценность функционально-диагностических процедур значительно повышается в случае использования нагрузочных проб, позволяющих выявлять скрытые, «латентные» формы сосудистых дистоний. При этом важен правильный подбор интенсивности нагрузки [3, 5].

В клинической и физиологической практике уровень функционирования ССС принято определять по минутному объему кровообращения, отражающему ее способность обеспечивать адекватное снабжение кровью органов и тканей, уровень максимального потребления кислорода и физической работоспособности организма. Поскольку это основная функция ССС выполняется только при условии достаточной объемной скорости кровотока, то помимо минутного объема крови в качестве основных показателей определяют еще ударный

объем кровообращения, частоту сердечных сокращений, общее периферическое сопротивление сосудов. Эти показатели характеризуют количество протекающей через сосуды крови и, следовательно, доставляемых тканям кислорода и питательных веществ [6, 7].

Однако многочисленные исследования ССС здорового населения показали, что максимальные и минимальные величины многих гемодинамических параметров, исследованных в условиях, приближающихся к условиям основного обмена, различаются между собой в 2–4 раза. Это в равной мере характерно для ударного объема сердца, минутного объема кровообращения и общего периферического сосудистого сопротивления. Разброс гемодинамических параметров выявляется уже в детском возрасте, что дает возможность предположить его генетическое происхождение [8, 9]. Поэтому для углубленной характеристики состояния ССС определяют тип кровообращения по Н. И. Аринчину [10]. Известно, что каждый тип гемодинамики обладает своим характером реагирования на предъявляемые физические нагрузки, влияние факторов внешней среды и может изменяться под воздействием нагрузок, при заболеваниях и утомлении [3, 8].

Цель исследования

Оценить показатели центральной гемодинамики молодых людей в зависимости от типа кровообращения при физических нагрузках.

Материалы и методы исследования

Методом грудной тетраполярной реографии (импедансной кардиографии) обследовано 39 студентов-юношей УО «ГомГМУ» в возрасте $19,35 \pm 1,26$ года. С помощью цифровой компьютерной системы «Импекард» (РНПЦ «Кардиология», ИМО «Импекард», РБ) определяли следующие показатели центральной гемодинамики: частоту сердечных сокращений (ЧСС, в норме = 60–90 уд./мин), ударный объем (УО, в норме = 60–100 мл), минутный объем (МО, в норме = 4,5–6,5 л/мин), сердечный индекс (СИ, в норме = $2,2\text{--}3,7$ л/(мин \times м²)), общее периферическое сопротивление (ОПС, в норме = 1200–1900 дин \times с \times см⁻⁵), давление наполнения левого желудочка (ДНЛЖ, в норме = 12–20 мм рт. ст.) [11]. С помощью электронного измерителя артериального давления на запястьи (фирма OMRON, модель R1, производство Китай) определяли систолическое артериальное давление (САД, в норме 110–139 мм рт. ст.), диастолическое артериальное давление (ДАД, в норме 60–89 мм рт. ст.). Показатели центральной гемодинамики исследовали в состоянии покоя и после физической нагрузки. В качестве физической работы применяли велоэргометрическую пробу со ступенчато возрастающей нагрузкой. Обследуемые выполняли

на велоэргометре две ступенеобразно повышающиеся нагрузки субмаксимальной мощности. Нагрузка подбиралась с таким расчетом, чтобы получить значения частоты пульса в диапазоне от 120 до 170 уд./мин [12].

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.0. Так как полученные данные подчинялись закону нормального распределения, согласно критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, они были представлены в формате $M \pm SD$, где M — средняя арифметическая, SD — стандартное отклонение, а при сравнении двух независимых групп использовался критерий Стьюдента (t-test). Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [13].

Результаты и их обсуждение

Определение типа кровообращения (ТК) основывалось на сопоставлении величин следующих показателей гемодинамики: СИ, ОПС. Было выделено 3 ТК: нормокинетический (СИ = $2,2\text{--}3,7$ л/(мин \times м², ОПС = 1200–1900 дин \times с \times см⁻⁵), гиперкинетический (СИ = $> 3,7$ л/(мин \times м², ОПС = < 1200 дин \times с \times см⁻⁵), гипокинетический (СИ = $< 2,2$ л/(мин \times м², ОПС = > 1900 дин \times с \times см⁻⁵) [11].

В результате исследований было установлено, что 66,7 % студентов в состоянии покоя характеризовались нормокинетическим ТК, все изучаемые показатели центральной гемодинамики которых соответствовали возрастным нормативам: САД = $126,42 \pm 14,85$ мм рт. ст., ДАД = $79,462 \pm 11,04$ мм рт. ст., ЧСС = $86,97 \pm 18,19$ уд./мин, УО = $72,82 \pm 20,23$ мл, МО = $6,04 \pm 0,69$ л/мин, СИ = $3,15 \pm 0,33$ л/(мин \times м²), ОПС = $1241,11 \pm 199,36$ дин \times с \times см⁻⁵, ДНЛЖ = $17,47 \pm 1,73$ мм рт. ст. (таблица 1).

Гиперкинетический ТК наблюдался в 25,6 % случаев. У обследованных студентов с данным ТК было выявлено повышение следующих показателей системной гемодинамики по сравнению с нормальными значениями: УО, МО, СИ, а также снижение показателя ОПС. САД, ДАД, ЧСС и ДНЛЖ колебались в пределах нормы. По сравнению с нормокинетическим ТК у студентов с гиперкинетическим ТК в 1,4 раза был значимо высокий УО ($p < 0,001$), в 1,5 раза — МО ($p < 0,001$) и СИ ($p < 0,001$), и в 1,6 раза низкий показатель ОПС ($p < 0,001$) (таблица 2).

Среди обследуемых студентов гипокинетический ТК наблюдался реже всего и составил 7,7 % случаев. Студенты с гипокинетическим ТК характеризовались сниженными показателями центральной гемодинамики по сравнению с нормальными значениями УО, МО и СИ, высокими ОПС, ДНЛЖ и нормальными ЧСС, САД и ДАД. При сравнении данного ТК с нормокинетическим были выявлены значимые различия следующих изучаемых показате-

лей: снижение в 2 раза УО ($p < 0,004$), в 1,8 раза — МО ($p < 0,001$) и СИ ($p < 0,001$), повышение в 1,7 раза ОПС ($p < 0,001$), в 1,2 раза — ДНЛЖ ($p < 0,01$) (таблица 3).

У юношей с нормокинетическим ТК после 1-й нагрузки по сравнению с исходным состоянием выявлено значимое увеличение в 1,2 раза МО ($p < 0,01$) и СИ ($p < 0,01$), а также наблюдалась тенденция к снижению ОПС ($p = 0,05$). После 2-й нагрузки показатели МО и СИ оставались значимо высокими (соответственно, $p <$

$0,01$ и $p < 0,005$), кроме того отмечалось значимое повышение в 1,1 раза САД ($p < 0,01$), в 1,2 раза ЧСС ($p < 0,001$) и ДНЛЖ ($p < 0,02$) (таблица 1). Таким образом, у студентов с нормокинетическим ТК наблюдаются реакции: на 1-ю нагрузку — увеличение кровотока, связанное с увеличением насосной функции сердца, и некоторого уменьшения ОПС, на 2-ю нагрузку — подключаются хроноиотропный механизм регуляции и механизм регуляции Франка-Старлинга.

Таблица 1 — Влияние физической нагрузки на показатели системной гемодинамики у студентов с нормокинетическим типом кровообращения

Показатели	Нормокинетический тип		
	исходное состояние	1-я нагрузка	2-я нагрузка
САД, мм рт. ст.	126,42 ± 14,85	131,28 ± 12,18	136,48 ± 12,61*
ДАД, мм рт. ст.	79,462 ± 11,04	78,08 ± 8,76	81,64 ± 10,12
ЧСС, уд./мин	85,31 ± 15,00	89,68 ± 24,49	106,20 ± 23,59*
УО, мл	72,00 ± 19,70	81,90 ± 26,90	72,63 ± 26,06
МО, л/мин	5,92 ± 0,86	7,01 ± 1,94*	7,72 ± 3,21*
СИ, л/(мин×м ²)	3,02 ± 0,41	3,56 ± 0,89*	3,96 ± 1,57*
ОПС, дин×с×см ⁻⁵	1310,95 ± 252,58	1136,66 ± 362,76	1258,34 ± 818,46
ДНЛЖ, мм рт. ст.	18,05 ± 2,46	18,60 ± 3,01	20,78 ± 5,31*

* Значимо по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,05$)

Изменение показателей центральной гемодинамики у студентов с гиперкинетическим ТК под влиянием физических нагрузок отличалось от изменения показателей студентов с нормокинетическим ТК. Так, после 1-й нагрузки у них выявлено значимое увеличение — в 1,2 раза ЧСС ($p < 0,03$) и уменьшение в 1,2 раза УО ($p < 0,05$) по сравнению с состоянием покоя. Такие изменения гемодинамики указывают на напряженную работу сердца, что может быть связано с высокой активностью симпатико-

адреналовой системы. В результате действия 2-й нагрузки наблюдалось дальнейшее значимое нарастание ЧСС — в 1,3 раза ($p < 0,01$), однако снижение УО имело характер тенденции ($p = 0,05$), также отмечались значимое повышение — в 1,1 раза САД ($p < 0,02$) и тенденция к повышению ДНЛЖ ($p = 0,06$). Следовательно, у юношей с гиперкинетическим ТК применяемые нагрузочные пробы вызывали чрезмерную активацию сердечной деятельности и вследствие этого неэкономный режим его работы.

Таблица 2 — Влияние физической нагрузки на показатели системной гемодинамики у студентов с гиперкинетическим типом кровообращения

Показатели	Гиперкинетический		
	исходное состояние	1-я нагрузка	2-я нагрузка
САД, мм рт. ст.	124,90 ± 7,98	131,90 ± 9,99	135,50 ± 11,03*
ДАД, мм рт. ст.	76,80 ± 6,05	79,60 ± 6,29	79,90 ± 7,74
ЧСС, уд./мин	89,70 ± 12,22	106,00 ± 18,69*	118,40 ± 28,12*
УО, мл	100,66 ± 15,54#	84,64 ± 18,42*	84,57 ± 18,84
МО, л/мин	8,95 ± 1,30#	9,06 ± 2,74	9,64 ± 1,93
СИ, л/(мин × м ²)	4,44 ± 0,47#	4,48 ± 1,26	4,78 ± 0,90
ОПС, дин×с×см ⁻⁵	844,65 ± 133,97#	923,75 ± 260,47	853,65 ± 232,94
ДНЛЖ, мм рт. ст.	18,36 ± 1,82	19,50 ± 1,90	19,89 ± 1,55

Примечание. # - значимо по сравнению с нормокинетическим типом, * - значимо по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,05$)

Обследуемые с гиподинамическим ТК характеризовались изменением следующих показателей системной гемодинамики при воздей-

ствии физических нагрузок по сравнению с исходным состоянием: после 1-й нагрузки не наблюдалось значимых изменений изучаемых

показателей, кроме тенденции к увеличению САД ($p = 0,05$), которое после 2-й нагрузки увеличившись в 1,2 раза значительно отличалось от исходного состояния ($p < 0,02$). Незначимые изменения МО, СИ, ОПС после 1-й нагрузки до нормальных значений свидетельствуют об

активизации деятельности сердца, которое в состоянии покоя находилось в режиме «бережливости» энергозатрат. После 2-й нагрузки, кроме увеличения САД, выявлены значимое повышение ЧСС — в 1,4 раза ($p < 0,03$) и тенденция к увеличению ДНЛЖ ($p = 0,08$) (таблица 3).

Таблица 3 — Влияние физической нагрузки на показатели системной гемодинамики у студентов с гипокинетическим типом кровообращения

Показатели	Гипокинетический		
	исходное состояние	1-я нагрузка	2-я нагрузка
САД, мм рт. ст.	116,33 ± 7,23	129,67 ± 4,16	135,67 ± 4,93*
ДАД, мм рт. ст.	72,67 ± 10,26	80,67 ± 7,64	82,00 ± 6,24
ЧСС, ударов/мин	85,33 ± 4,16	107,00 ± 29,14	121,67 ± 19,55*
УО, мл	34,93 ± 12,56#	52,87 ± 11,84	30,90 ± 7,60
МО, л/мин	3,27 ± 0,55#	5,87 ± 2,90	3,80 ± 1,22
СИ, л/(мин × м ²)	1,67 ± 0,31#	2,97 ± 1,34	1,97 ± 0,61
ОПС, дин×с×см ⁻⁵	2186,77 ± 389,20#	1518,73 ± 594,45	2287,63 ± 882,83
ДНЛЖ, мм рт. ст.	21,90 ± 1,67#	29,73 ± 11,32	24,50 ± 0,92

Примечание. # — значимо по сравнению с нормокинетическим типом, * — значимо по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,05$)

Такая динамика изучаемых показателей ССС у юношей с гиподинамическим ТК (отсутствие значимых отличий по сравнению с исходным состоянием при действии 1-й нагрузки и активации сердечной деятельности только при действии 2-й нагрузки) указывает на более экономичный режим ее работы, а следовательно, увеличение резервных возможностей миокарда.

Заключение

В результате анализа полученных данных установлено, что для обследуемых студентов с гиперкинетическим типом кровообращения в состоянии покоя характерны высокие показатели УО, МО, СИ и низкое значение ОПС, типичные для умеренной гипердинамии сердечной деятельности, с гипокинетическим — низкие значения УО, МО, СИ и высокие показатели ОПС, ДНЛЖ, свойственные более экономичному режиму его работы. Студенты с нормокинетическим ТК характеризовались средними значениями изучаемых показателей.

После выполнения физических нагрузок выявлено, что у юношей с гиперкинетическим типом кровообращения сердце работает в наименее экономичном режиме и диапазон компенсаторных возможностей этого типа ограничен. Наоборот, гипокинетический тип кровообращения является наиболее экономичным, и сердечно-сосудистая система при этом типе кровообращения обладает большим диапазоном мобилизации функции на физические нагрузки.

Изучение типов кровообращения у молодых людей представляется перспективным для совершенствования оценки функционального

состояния и решения медицинских вопросов, связанных с ранним выявлением патологических процессов в ССС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСК

1. Исупов, И. Б. Показатели кровообращения головного мозга и региона предплечья юношей при выполнении физической работы умеренной интенсивности / И. Б. Исупов // Электронный научно-образовательный журнал ВГПУ «Грани познания». — 2010. — № 3(8). — www.grani.vspu.ru.
2. Агаджанян, Н. А. Стресс, физиологические и экологические аспекты адаптации, пути коррекции / Н. А. Агаджанян, С. В. Ногова. — Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2009. — С. 18–57.
3. Гудков, А. Б. Новоселы на Европейском Севере. Физиолого-гигиенические аспекты: монография / А. Б. Гудков, О. Н. Попова, А. А. Небученных. — Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2012. — 285 с.
4. Баевский, Р. М. Введение в донозологическую диагностику / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. — М.: Слово, 2008. — 174 с.
5. Иржак, Л. И. Потребление кислорода и энергетические затраты, связанные с применением проб Генчи и Штанге / Л. И. Иржак // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 7. — С. 935–938.
6. Ванюшин, Ю. С. Компенсаторно-адаптационные реакции кардиореспираторной системы при различных функциональных нагрузках / Ю. С. Ванюшин // мат. Всерос. научно-практической конференции «Пути повышения социальной значимости ФК и спорта». — Казань, 2002. — С.113–115.
7. Антонов, А. А. Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты) / А. А. Антонов. — Аркомис-ПрофИТТ, 2004. — 99 с.
8. Апанасенко, Г. Л. Медицинская валеология / Г. Л. Апанасенко, Л. А. Попова. — Серия «Гиппократ». Ростов н/Д.: Феникс, 2000. — 248 с.
9. Динамика частоты сердечных сокращений и ударного объема крови детей младшего школьного возраста при смене режимов двигательной активности / И. Х. Вахитов [и др.] // Физиология человека. — 2003. — Т. 29, № 5. — С. 148–150.
10. Аринчин, Н. И. Проблема тензии и тони в норме и патологии кровообращения / Н. И. Аринчин // Физиология человека. — 1978. — Т. 4, № 3. — С. 426–435.
11. Старшов, А. М. Реография для профессионалов. Методы исследования сосудистой системы / А. М. Старшов, И. В. Смирнов. — М.: Познават. кн. Пресс, 2003. — 80 с.
12. Карпман, В. Л. Исследование физической работоспособности у спортсменов / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, И. А. Гудков. — М.: Медицина, 1974. — 125 с.
13. Платонов, А. Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А. Е. Платонов. — М.: Изд-во РАМН, 2000. — 52 с.

УДК 612.17:579.864.1/873.13:616.12-008.46-0.39

**СТРУКТУРНО–ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
В УСЛОВИЯХ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ****Е. В. Марцинкевич, Т. М. Студеникина, И. А. Мельников****Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск**

Цель: изучить влияние пробиотиков на структурно-функциональное состояние сердца в условиях моделирования хронической сердечной недостаточности у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на самцах белых крыс ($n = 38$). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) моделировали путем двукратного подкожного введения изадрина (изопреналина гидрохлорид, Sigma) в дозе 80 мг/кг с интервалом 24 ч. Для гистологического исследования изымали участки левого желудочка, готовили криостатные срезы миокарда толщиной 10 мкм и окрашивали методом Маллори с последующей морфометрией при помощи светового микроскопа MPV-2 («Leitz», Германия) с цифровой фотокамерой «Leica». Концентрацию С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке определяли методом реакции агглютинации с латексом.

Результаты. Установлено, что прием препаратов «Диалакт» и «Бифидумбактерин» способствует сохранению диаметра КМЦ, приводит к уменьшению степени выраженности фиброза и очагов волнообразной деформации и вакуолизации сердечных миоцитов ($p < 0,05$). У всех животных с ХСН фиксировались определенные сывороточные уровни С-РБ (в среднем $156 \pm 15,2$ мг/л), тогда как ни у одного представителя контрольной группы он не был идентифицирован, так как находился за пределами чувствительности метода. У предварительно получавших препарат «Диалакт» число проб с определяемым количеством протеина сократилось до одной (48 мг/л) сравнительно с животными I группы, а у потреблявших «Бифидумбактерин» — до пяти ($86,4 \pm 28$ мг/л) в том же сопоставлении.

Заключение. Предварительное употребление пробиотических препаратов сопровождается сохранением структурной организации миокарда и понижением концентрации С-РБ в сыворотке крови, тем самым облегчая течение основного заболевания.

Ключевые слова: пробиотики, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), миокард, С-реактивный белок (С-РБ).

**THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATUS OF HEART
IN CHRONIC HEART FAILURE IN THE PRELIMINARY USE OF PROBIOTICS****E. V. Martsynkevich, T. M. Studenikina, I. A. Melnikov****Institute for Physiology of NAS Belarus, Minsk
Belarusian State Medical University, Minsk**

Objective: to study the effect of probiotics on the structural and functional state of the heart in stimulated chronic heart failure in rats.

Materials and methods. The experiments were performed on male white rats ($n = 38$). CHF was simulated by double subcutaneous introduction of isoprenaline hydrochloride (Sigma) at a dose of 80 mg/kg at intervals of 24 hours. For histological examination we seized parts of the left ventricular myocardium, prepared cryostat sections of 10 micron thick and stained them by Mallory's method, followed by morphometry using a light microscope MPV-2 («Leitz», Germany) with the digital camera «Leica». The concentration of CRP in serum was measured by agglutination test with latex.

Results. It was ascertained that taking the drugs «Dialakt» and «Bifidumbacterin» contribute to preservation of the CMC diameter, which leads to a decrease in fibrosis evidence and areas of undulating deformation and vacuolization of cardiac myocytes ($p < 0.05$). All the animals with CHF detected certain serum CRP levels (average 172.8 ± 19.2 mg/l), whereas none of the control group revealed it, as it was beyond the sensitivity of the method. In the group of those who had taken «Dialakt», the number of samples with the amount of protein (48 mg/l) reduced to one compared to the animals of group I, while in the group taking «Bifidumbacterin» it reduced to five (86.4 ± 28 mg/l) in the same comparison.

Key words: probiotics, chronic heart failure, myocardium, CRP.

Введение

В последние десятилетия большой интерес уделяется вопросам функционального питания. Особое внимание в создании функциональных пищевых композиций уделяется нут-

риентам, играющим значительную роль в защите и адаптации организма, в частности, пробиотикам. Многочисленные исследования показали высокую эффективность пробиотиков в дерматологии, акушерстве, гинеколо-

гии, стоматологии, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, ревматизме, туберкулезе, сахарном диабете и др. [1]. Однако показано, что при состояниях полиорганной недостаточности применение пробиотиков не рекомендуется из-за усугубления тяжести течения основного заболевания [2].

ХСН является наиболее частым и неблагоприятным в прогностическом отношении осложнением многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это полифакторное, полиэтиологическое состояние, вовлекающее в патологический процесс многие органы и системы и в первую очередь миокард, кишечник, почки [3]. Одной из причин интоксикации при развитии ХСН является эндотоксин грамотрицательной флоры (липополисахарид клеточной стенки бактерий, ЛПС), приводящий к структурной перестройке стенки толстой кишки, в результате чего увеличивается ее проницаемость [4]. Ранее установлено, что внутрикишечное введение ЛПС в условиях нормы оказывает ингибирующее влияние на деятельность сердца [5], однако на фоне предварительной адреналовой нагрузки введение эндотоксина приводит к усилению эффекта катехоламина путем снижения парасимпатической активности и (или) увеличения симпатического тонуса эфферентных волокон, контролирующих работу сердца [6]. Проникновение эндотоксина в системный кровоток ведет к выработке провоспалительных цитокинов, оказывающих прямое действие на миокард путем локализованного синтеза кардиомиоцитами фактора некроза опухоли-альфа [3]. В исследованиях Н. А. Быловой показано, что сочетание пробиотических препаратов с селективной деконтаминацией у пациентов с ХСН I–IV функциональными классами (ФК) приводит к нормализации микрофлоры толстого кишечника и снижению эндотоксина в плазме крови, но поскольку уровень провоспалительных цитокинов достоверно не снижается, то использование пробиотиков пациентами с III–IV ФК ХСН может усилить проявление синдрома интоксикации [7]. Пробиотики, сами являясь микроорганизмами и источником эндотоксина, взаимодействуя с рецепторами кишечной стенки (CD-14, TLR, растворимыми рецепторами ФНО- α), снова запускают каскад реакций, приводящих к повышению уровня провоспалительных агентов, и оказывают прямое токсическое действие на органы и системы, тем самым поддерживая интоксикацию и воспаление на высоком уровне, что приводит к ухудшению течения ХСН и ее прогрессированию [7]. Доказано, что кишечные эндотоксины включены в процесс контроля функций организма и активируемые под их влиянием висцеральные афферентные волокна, а также продуцируемый в кишечник комплекс

гуморальных факторов опосредует диффузные неспецифические воздействия на нервные центры, органы и функциональные системы [8].

Цель работы

Изучить влияние пробиотиков на структурно-функциональное состояние сердца в условиях моделирования хронической сердечной недостаточности у крыс.

Материалы и методы

Исследования проведены на крысах-самцах 4-месячного возраста, начальной массой $230 \pm 2,0$ г в соответствии с принципами гуманного отношения к лабораторным животным. Все животные находились в стандартных условиях вивария. По условиям эксперимента I (контрольную) группу составили интактные животные ($n = 8$). Во II группу были включены особи, внутрижелудочно получавшие воду на протяжении 10 дней ($n = 10$). Крысам III группы ($n = 10$) проводилось внутрижелудочное введение препарата «Диалакт» в дозе 5×10^8 КОЕ лактобактерий. Животные IV группы ($n = 10$) интрагастрально получали пробиотик «Бифидумбактерин» в дозе 10^7 КОЕ бифидобактерий. Расчет доз проводился согласно инструкции к препаратам фирмы-производителя («Диалакт», Беларусь) и содержанию лакто- и бифидобактерий в кишечнике крысы [9]. По окончании кормления крысам II–IV групп моделировали ХСН путем инъекции изадрина (изопrenalина гидрохлорид, Sigma) в дозе 80 мг/кг дважды с интервалом 24 ч [10]. Через 14 суток животные выводились из опыта передозировкой наркоза (100 мг/кг тиопентала натрия, внутривенно). Для гистологического исследования изымали участки левого желудочка, готовили криостатные срезы миокарда толщиной 10 мкм, которые располагали на предметных стеклах в случайном порядке, и окрашивали методом Маллори (1900). Изучение микропрепаратов, морфометрию и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа MPV-2 («Leitz», Германия) с цифровой фотокамерой «Leica» в увеличениях объектива: 6,3; 40. На малом увеличении оценивалась целостность микроскопической картины миокарда, на большом — соотношение компонентов сердечной ткани (КМЦ, соединительная ткань). Проведена калибровка системы анализа изображений, при которой найдено соответствие микрометров пикселям на экране монитора для определения размеров структурных элементов миокарда в абсолютных единицах — микрометрах без соответствующего пересчета по формулам. Выявление С-РБ сыворотки крови в образцах без признаков гемолиза проводили методом латексной агглютинации при помощи набора «Реагенты для определения С-РБ в реакции агглютинации

латекса» согласно инструкции фирмы-производителя (ЗАО «ЭКОлаб», Россия). Расчет количества белка выражали в мг/л согласно с последним титром сыворотки, разведение которой, дало положительный результат.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы «Statistica», 6.0. Показатели распределения данных проверялись тестом Шапиро-Уилка. Для установления статистической значимости результатов использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок или непараметрический тест Манна-Уитни. Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения. Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Ранее нами установлено [11] снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) у животных II группы с 373 ± 10 — в контроле до 341 ± 14 уд./мин при развитии ХСН. Однако предварительный прием пробиотиков не приводил к значимым изменениям ЧСС по отношению к особям с экспериментальной сердечной патологией, получавших воду. Также нами фиксировалось появление Q-зубца на ЭКГ, в норме не встречающегося у крыс [12], тогда как у крыс, получавших «Диалакт» и «Бифидумбактерин» частота проявления данного пика снижалась, $p < 0,05$ [11].

В связи с тем, что развитие ХСН у крыс сопровождалось более частым появлением Q-зубца на ЭКГ, чего не наблюдалось у животных с той же экспериментальной моделью сердечной патологии при предварительном применении пробиотиков, нами были проанализированы изменения миокарда в данных условиях.

На основании анализа морфологического состояния изучаемого участка сердца выявлено, что строение миокарда крыс в условиях нормы полностью соответствует классическим представлениям морфологии [13]. На микрофотографиях отсутствуют признаки нарушения сердечного ритма (рисунок 1, контроль, А). Диаметр кардиомиоцитов (КМЦ) составлял $9,7 \pm 2,3$ мкм, а соединительная ткань выявлялась только в интерстициальном пространстве между сердечными миоцитами и вокруг сосудов, площадь ее покрытия составляла $101,5 \pm 27,1$ мкм/1 см² (рисунок 1, контроль, Б).

Развитие ХСН приводило к значительным структурным изменениям миокарда (рисунок 1, ХСН, А). Выявлялась гипертрофия КМЦ, диаметр которых увеличивался на 64,6 % (с $9,7 \pm 2,3$ мкм — в контроле до $16,1 \pm 1,9$ мкм — при развитии ХСН, $p < 0,05$). Локально отмечались очаги волнообразной деформации, вакуолизация и фрагментация

КМЦ (рисунок 1, ХСН, Б). Наблюдалось замещение сердечных миоцитов соединительной тканью, площадь которой составляла $6722,7 \pm 1113,0$ мкм/1 см² (рисунок 1, ХСН, Б), что более чем в 60 раз превышает показатели контрольной группы ($p < 0,05$).

Предварительное применение пробиотиков «Диалакт» и «Бифидумбактерин» с последующим формированием ХСН сопровождалось сохранением диаметра КМЦ, который составлял $11,1 \pm 1,2$ мкм и $8,98 \pm 0,7$ мкм соответственно, что на 30,7 и 44,3 % меньше, чем у животных с экспериментальной патологией (рисунок 1, «Диалакт» + ХСН, «Бифидумбактерин» + ХСН, Б; $p < 0,05$). Степень повреждения миокарда (фиброз) был менее выражен и составлял $252,9 \pm 203,3$ мкм/см² для «Диалакта» и $202,7 \pm 39,2$ мкм/см² для «Бифидумбактерина», что на 96,2 и 97 % соответственно ниже, чем данная величина у животных с ХСН, получавших воду (рисунок 1, «Диалакт» + ХСН, «Бифидумбактерин» + ХСН, А; $p < 0,05$). Однако данные величины не достигали контрольных значений и оставались на повышенном уровне относительно интактных животных ($p < 0,05$). На микропрепаратах не наблюдались признаки нарушения ритма сердца, такие как волнообразная деформация и вакуолизация КМЦ (рисунок 1, «Диалакт» + ХСН, «Бифидумбактерин» + ХСН, Б).

Уменьшение повреждения миокарда мы связывали с влиянием пробиотических препаратов, что подтверждается нашими данными о качественном и количественном составе микробных популяций пристеночного и просветного биотопов [14, 15]. Так как изменения микрофлоры в условиях ХСН (увеличение популяций условно-патогенных представителей и снижение пула пробиотических микроорганизмов) может привести к транслокации ЛПС, вызывая хроническое воспаление и поддерживая интоксикацию на высоком уровне, мы исследовали уровень С-РБ в пробах сыворотки крови без гемолиза. В сыворотке крови животных с ХСН С-РБ выявлялся во всех анализируемых пробах ($n = 8$) и составлял $156 \pm 15,2$ мг/л, тогда как ни у одного представителя контрольной группы ($n = 8$) он не был идентифицирован, так как находился за пределами чувствительности теста. В крови крыс, предварительно получавших пробиотики, С-РБ качественно обнаруживался во всех тестируемых образцах. У особей, получавших «Диалакт» ($n = 7$), число проб с определяемым уровнем протеина сократилось до одной (48 мг/л) сравнительно с животными I группы, а у потреблявших «Бифидумбактерин» ($n = 8$) — до пяти ($86,4 \pm 28$ мг/л) в том же сопоставлении (таблица 1).

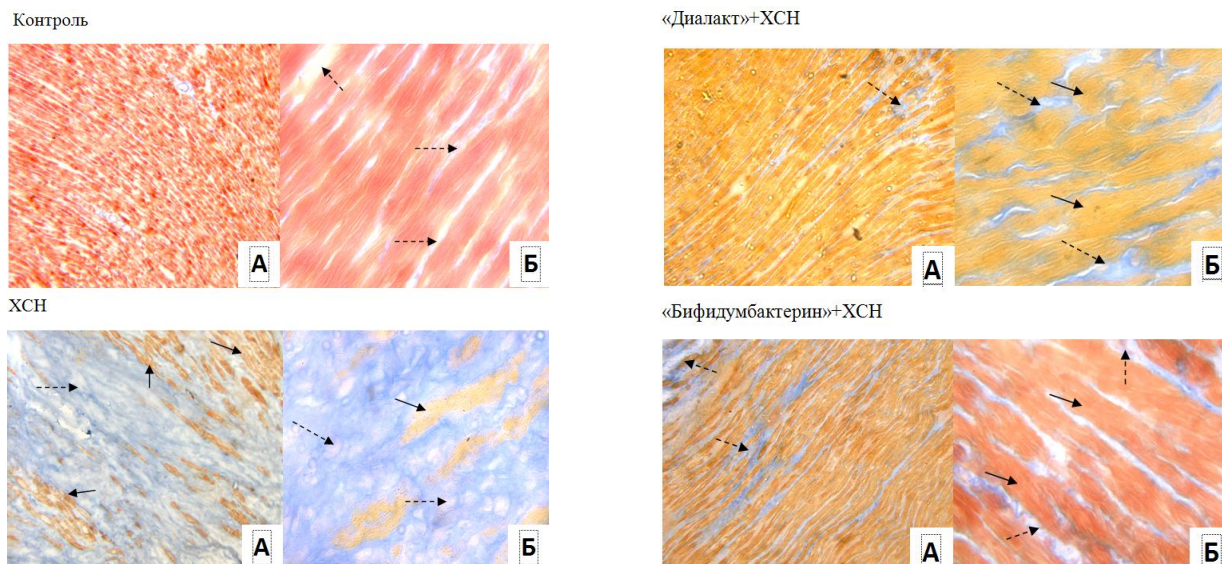


Рисунок 1 — Микроскопическая картина миокарда крыс разных экспериментальных групп: Окраска методом Маллори. Ув. об. 6,3 (А), 40 (Б). Стрелкой с пунктиром обозначена соединительная ткань, черной сплошной — фрагменты КМЦ

Таблица 1 — Изменение С-реактивного белка в сыворотке крови¹ экспериментальных животных

Показатель	I группа (контроль)	II группа (ХСН)	III группа («Диалакт» + ХСН)	IV группа (!Бифидумбактерин» + ХСН)
С-РБ, мг/л	Ниже 6,0	156 ± 15,2*	48,0	86±28,0*#

Примечание. * — значимые различия по отношению к контролю, # — значимые различия по отношению ко II экспериментальной группе. Уровень значимости при $p < 0,05$.

¹ — пробы сыворотки крови без гемолиза

Заключение

Проведенные исследования позволяют утверждать, что предварительное применение пробиотиков «Диалакт» и «Бифидумбактерин» оказывает положительный эффект на структурное состояние сердца в условиях развития хронической сердечной недостаточности. При изучении микропрепаратов миокарда отмечено уменьшение степени фиброза, сохранение объема кардиомиоцитов, отсутствие волнообразных деформаций и вакуолизации сердечных миоцитов, однако локально сохраняются их фрагментация. В крови наблюдается уменьшение концентрации С-РБ, что может указывать на снижение транслокации ЛПС в кровяное русло, оказывающего влияние на развитие патологического процесса в сердце, и уменьшение степени хронического воспаления.

Таким образом, нами установлено, что применение пробиотиков способствует восстановлению адаптационно-компенсаторных регуляторных механизмов и облегчает течение основного заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреева, И. В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике / И. В. Андреева // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 151–172.

2. Sanders, M. E. Safety assessment of probiotic in human use / M. E. Sanders, L. M. Akkermans // Gut Microbes. — 2010. — Vol. 1, № 3. — P. 164–185.

3. Сорока, Н. Ф. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Н. Ф. Сорока, Т. С. Зыбалова // Медицинские новости. — 2003. — № 1. — С. 12–15.

4. Хроническая сердечная недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке / Г. П. Арутюнов [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — № 2. — С. 31–37.

5. Солтанов, В. В. Роль эндотоксинов кишечника в модуляции деятельности сердца / В. В. Солтанов, Е. О. Полещук // Новости медико-биологических наук. — 2010. — Т. 1, № 2. — С. 144–148.

6. Полещук, Е. О. Усиление эффектов адреналина на деятельность сердца под влиянием эндотоксина кишечника / Е. О. Полещук // Новости медико-биологических наук. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 46–50.

7. Былова, Н. А. Особенности течения ХСН в зависимости от изменения микробиоценоза и структуры стенки толстой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Н. А. Былова; Рос. гос. мед. ун. — М., 2007. — 44 с.

8. Солтанов, В. В. Эндотоксины и нейрогуморальные механизмы регуляции вегетативных функций / В. В. Солтанов // Новости медико-биологических наук. — 2009. — № 4. — С. 109–119.

9. Интизаров, М. М. Микрофлора тела животных / М. М. Интизаров. — М., 1994. — 20 с.

10. Руководство по экспериментальным (доклиническим) исследованиям новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. — 2-изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.

11. Марцинкевич, Е. В. Особенности деятельности сердца при хронической сердечной недостаточности в условиях предварительного применения пробиотиков // Сборник статей Международной научно-практической конференции молодых ученых «Научные стремления-2012», 6–9 ноября, 2012, Минск. — Минск: Беларуская навука, 2012. — С. 306–309.

12. Роцевская, И. М. Кардиоэлектрическое поле теплорвных животных и человека / И. М. Роцевская. — С-Пб.: Наука, 2008. — 250 с.

13. Кузнецов, С. Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии / С. Л. Кузнецов, В. Л. Мушкамбаров, В. Л. Горячкина. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 600 с.

14. Марцинкевич, Е. В. Влияние пробиотиков на микробиоценоз пристеночного муцина толстого кишечника крыс при хронической сердечной недостаточности / Е. В. Марцинкевич, А. Э. Пыж // Теория и практика актуальных научных исследова-

ний. Часть 1. 29–31 июля, 2013, Люблин. — Люблин, 2013. — С. 90–96.

15. Марцинкевич, Е. В. Состояние просветной микрофлоры толстой кишки при хронической сердечной недостаточности на фоне длительного применения пробиотиков у крыс / Е. В. Марцинкевич, А. Д. Гавриленя // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 3. — С. 114–119.

Поступила 07.07.2014

УДК 616.34 – 007.272:616.15:577.127.4] - 092.9

ДИНАМИКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ И КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Д. В. Угольник, Т. В. Козловская

Гомельский государственный медицинский университет

Изучены изменения антиоксидантной активности сыворотки крови и кишечного содержимого у экспериментальных животных через 12, 24, 36 часов от начала моделирования острой кишечной непроходимости (ОКН). В эксперимент включены 77 половозрелых самцов беспородных белых крыс, которые составили опытную ($n = 27$) и контрольную ($n = 50$) группы. ОКН у крыс сопровождается угнетением антиоксидантных свойств сыворотки крови и кишечного содержимого, развитием эндотоксикоза уже в первые сутки ОКН. У животных с ОКН в сыворотке крови и кишечном содержимом происходят однонаправленные изменения антиоксидантного статуса, но в последнем протекающие с большей интенсивностью. Полученные данные показывают необходимость применения препаратов с антигипоксической направленностью в программе комплексной терапии при лечении ОКН.

Ключевые слова: антиоксидантная активность сыворотки крови, антиоксидантная активность кишечного содержимого, окислительный стресс, острая кишечная непроходимость, беспородные белые крысы.

THE DYNAMICS OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BLOOD SERUM AND INTESTINAL CONTENT IN EXPERIMENTAL ANIMALS IN SIMULATED ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

D. V. Ugolnik, T. V. Kozlovskaya

Gomel State Medical University

The article studies the changes of antioxidant activity of blood serum and intestinal content in experimental animals 12, 24, 36 hours after simulated acute intestinal obstruction (AIO). The experiment included 77 adult male inbred albino rats, which were included into trial ($n = 27$) and control ($n = 50$) groups. AIO in the rats is accompanied by inhibition of antioxidant properties of the serum and intestinal content, the development of endotoxemia already within the first day of AIO. The animals with AIO have unidirectional changes of the antioxidant status in the serum and intestinal content, but later occurring with greater intensity. These data show the need for application of antihypoxic oriented drugs in the comprehensive therapy program of AIO treatment.

Key words: antioxidant activity of serum, antioxidant activity of intestinal content, oxidative stress, acute intestinal obstruction, white rats.

Введение

Острая кишечная непроходимость (ОКН) остается одной из наиболее сложных нозологий в экстренной хирургии [1–5]. Энтеральная недостаточность является основной составляющей кишечной непроходимости и эндотоксикоза, приводящего к полиорганной недостаточности. Одним из ведущих звеньев патогенеза порочного круга в развитии энтеральной недостаточности при ОКН является гипоксия, развивающаяся вследствие нарушения кровоснабжения кишечника [6, 7, 8]. Гипоксия в кишечной стенке приводит к деструктивным процессам в слизистой оболочке

кишечного эпителия [2]. При этом сначала появляются сосудистые расстройства: отек и полнокровие слизистой оболочки, резкое расширение в ней капилляров и венул, агрегация форменных элементов крови, кровоизлияния и отек стромы. В дальнейшем возникает деструкция слизистой оболочки, а затем и других слоев кишечной стенки [9].

Одной из основных причин неблагоприятного исхода при ОКН является перитонит, развивающийся вследствие прогрессирования патологического процесса, при отсутствии адекватного оперативного пособия и интенсивного консервативного лечения [3, 4].

В последние годы исследователи все больше внимания уделяют влиянию процессов окисления, ишемии/реперфузии и развития окислительного стресса на жизнеспособность кишечника [2, 3, 4, 10, 11]. Изучение патофизиологических закономерностей и тенденций нарушения внутрисстеночной кишечной гемодинамики необходимо для проведения адекватного и своевременного лечебного пособия [1, 9].

Таким образом, исследование особенностей процессов свободно-радикального окисления при ОКН актуально как с теоретической, так и практической точки зрения.

Цель исследования

Изучить изменения анти- и прооксидантного статуса сыворотки крови и кишечного содержимого в эксперименте при моделировании острой тонкокишечной непроходимости.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 77 половозрелых самцах беспородных белых крыс, вес которых составил 260 (220;300) граммов. Все животные были разделены на опытную ($n = 27$) и контрольную группу ($n = 50$). Моделирование ОКН проводили путем наложением лигатуры на тонкую кишку без захвата брыжейки. Для этого использовали нить PGA USP 2.0 (Беларусь). После этого брюшная полость ушивалась наглухо однорядным швом через все слои брюшной стенки. В опытной группе лигатуру на тонкую кишку накладывали непосредственно в области илеоцекального угла. По срокам от начала моделирования ОКН опытная группа разделена на три подгруппы (опыт-1, опыт-2, опыт-3), в которых животные выводились из эксперимента через 12, 24 и 36 часов от начала заболевания.

Материалом для морфологического исследования являлись участки кишечника, печени, почек. Окраску микропрепаратов проводили гематоксилином-эозином. Исследование проводили на световом микроскопе при увеличении $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$.

Животные содержались в стандартных условиях вивария. Оперативные вмешательства и выведение животных из эксперимента выполнены под анестезией с соблюдением этических правил проведения эксперимента на животных, согласно европейской конвенции о защите позвоночных животных [12].

Антиоксидантную активность сыворотки крови (АОС) и кишечного содержимого (АОК) экспериментальных животных определяли по методу Сироты Т.В. [13] в модификации Грицука А.И. с соавт. на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО, Россия). Антиоксидантная активность оценивалась по способности биологических жидкостей влиять на скорость (V) аутоокисления адреналина в щелочной среде. Скорость реакции оценивали спектрофотометрически.

Измерение оптической плотности раствора проводили в течение 115 с каждые 5 с при комнатной температуре (22 °С) при длине волны 347 нм. Для проведения реакции аутоокисления использовали 100 мкл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (готовая аптечная форма) и 2 мл карбонатного буфера (0,2 М) рН — 10,55. Способность ингибировать эту реакцию при добавлении исследуемой жидкости оценивалась как антиоксидантная активность, способность активировать — как прооксидантная активность. Процент ингибирования или активации вычисляли по формуле:

$$[1 - \frac{^{\Delta}E_{\text{он}}}{^{\Delta}E_{\text{к}}} \times 100 \%,$$

где $^{\Delta}E_{\text{к}}$ — скорость реакции аутоокисления адреналина в контрольной пробе, а $^{\Delta}E_{\text{он}}$ — скорость реакции аутоокисления адреналина при добавлении биологических жидкостей.

Биохимические показатели сыворотки крови (общий билирубин, АлТ, АсТ, триглицериды, калий, натрий, хлор) определяли на анализаторе МЕК-7222 (НИНОМ КОНДЕН, Япония) с применением стандартных наборов «Анализ Х» (Беларусь).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладного пакета программного обеспечения «Statistica», 8.0. В связи с тем, что дисперсии изучаемых показателей не были равны (тесты Брауна и Левена-Форсайта) и не подчинялись закону нормального распределения (тест Шапиро-Уилки, W), статистическую обработку результатов исследования проводили с применением непараметрических методов исследования. При сравнении двух и более групп использовали критерий Краскела-Уоллиса (H). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили по методу Манна-Уитни (U , Z). Анализ взаимосвязи между количественными признаками проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные описательной статистики в тексте и в таблицах приведены в виде: Me (Q_1 , Q_3), где Me — медиана, Q_1 — нижний квартиль, Q_3 — верхний квартиль. Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [14].

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что сыворотка крови животных контрольной группы ингибирует реакцию аутоокисления адреналина и обладает антиоксидантной активностью. В 1-й опытной подгруппе наблюдалось повышение уровня антиоксидантной активности в сыворотке крови АОС — 56,858 (36,159; -80,549) ед. акт/мл по сравнению с контрольной группой АОС — 34,239 (11,454; 59,748) ед. акт/мл ($p < 0,05$), что свидетельствовало об активации системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в ответ на по-

вышение уровня свободных радикалов. Во 2-й опытной подгруппе через 24 часа после начала эксперимента происходило снижение АОС и смещение равновесия в сторону прооксидантов АОС — 18,868 (-1,887; 45,283) ед. акт/мл, различия по сравнению с 1-й подгруппой статистически значимы ($p < 0,05$). Через 36 часов после моделирования ОКН происходила активация ферментов антиоксидантной защиты АОС — 78,46 (67,07; 84,96) ед. акт/мл, по сравнению со 2-й опытной подгруппой ($p < 0,05$) и группой контроля ($p < 0,05$), что свидетельствовало об ответе системы АОЗ на увеличение процессов пероксидации.

Через 12 часов после начала моделирования ОКН наблюдалось снижение уровня антиокси-

дантной активности кишечного содержимого АОК — 5,098 (-11,651; 36,893) ед. акт/мл, различия статистически значимы по сравнению с 3-й опытной подгруппой ($p < 0,05$). Во 2-й опытной подгруппе наблюдалась тенденция к увеличению АОК — 36,908 (15,461; 68,828) ед. акт/мл. Через 36 часов после операции происходила дальнейшая активация ферментов системы антиоксидантной защиты в кишечном содержимом АОК — 64,63 (57,72; 75,61) ед. акт/мл, различия статистически значимы по сравнению с группой контроля и 1-й опытной подгруппой ($p < 0,05$) (таблица 1).

Биохимические показатели сыворотки крови у животных опытной группы через 12, 24 и 36 часов после операции представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Показатели антиоксидантной активности сыворотки и кишечного содержимого у животных контрольной и опытной групп

Группа Показатель	Контроль	Опыт-1, 12 часов	Опыт-2, 24 часа	Опыт-3, 36 часов
АОС (ед. акт/мл)	34,24 (11,45; 59,75)	56,86 (36,16; -80,55) $p_k = 0,035$	18,87 (-1,89; 45,28) $p_1 = 0,033$ $p_3 = 0,006$	78,46 (67,07; 84,96) $p_k = 0,002$ $p_2 = 0,006$
АОК (ед. акт/мл)	25,45 (28,26; 51,35)	5,1 (-11,65; 36,89) $p_3 = 0,006$	36,91 (15,46; 68,83)	64,63 (57,72; 75,61) $p_k = 0,0014$

Примечание: p_k — по сравнению с группой контроля, p_1 — по сравнению с 1-й опытной подгруппой, p_2 — по сравнению со 2-й опытной подгруппой, p_3 — по сравнению с 3-й опытной подгруппой.

Таблица 2 — Биохимические показатели у животных контрольной и опытной групп

Группа Показатель	Контроль	Опыт-1, 12 часов	Опыт-2, 24 часа	Опыт-3, 36 часов
Билирубин (мкмоль/л)	1,8 (1,20; 2,65)	1,09 (0,70; 1,8)	2,60 (1,35; 4,10)	—
АсТ (Ед/л)	179,0 (155,0; 211,0)	269,0* (242,0; 285,0)	274,50* (267,50; 281,0)	273,5* (250,5; 298,0)
АлТ (Ед/л)	64,0 (54,0; 75,0)	93,50* (84,00; 104,0)	78,00 (70,5; 90,5)	59,0** (52,5; 70,0)
Глюкоза (ммоль/л)	5,45 (4,9; 6,2)	5,45 (4,9; 6,2)	5,58 (4,71; 6,34)	8,08** (7,02; 8,98)
Натрий (ммоль/л)	141,0 (139,0; 143,0)	139,5 (138,0; 141,0)	140,0 (140,0; 142,0)	151,0** (149,0; 156,0)
Калий (ммоль/л)	6,45 (5,9; 6,9)	6,6 (6,0; 7,0)	6,65 (6,30; 6,80)	5,10** (4,65; 5,55)
Хлор (ммоль/л)	106,0 (103,0; 107,8)	103,5 (100,0; 105,0)	105,0 (102,0; 106,0)	84,0** (79,5; 85,0)
Триглицериды (ммоль/л)	0,55 (0,4; 0,7)	0,25 (0,2; 0,4)	0,10* (0,10; 0,2)	0,70** (0,45; 0,95)

* Различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), ** различия статистически значимы по сравнению с 1-й и 2-й опытными подгруппами и контролем ($p < 0,05$).

Как видно из данных таблицы 2, уровень АлТ и АсТ у животных опытной группы увеличивался через 12 часов ($p < 0,05$), уровень АсТ продолжал возрастать с увеличением сроков от моделирования ОКН, через 24 и 36 часов различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Во 2-й опытной подгруппе животных через сутки после операции наблюдалась тенденция к повышению уровня билирубина. Увеличение ферментов цитолиза свидетельствует о дисфункции клеток печени вследствие нарастающих метаболических нарушений и накопления в сосудистом русле токсических веществ эндогенного

происхождения, оказывающих повреждающее действие на клетки. По сравнению с контрольной группой у крыс опытной группы через сутки уровень триглицеридов снижался ($p < 0,05$). В связи с нарушением функции печени и всасывания веществ в тонком кишечнике происходит выход триглицеридов из тканей, и через 36 часов содержание триглицеридов возрастало ($p < 0,05$). Содержание глюкозы у животных опытной группы повышалось через 36 часов после операции и имело статистически значимые различия по сравнению с 1-й и 2-й опытными группами ($p < 0,05$) и с контролем ($p < 0,05$).

Прогрессирование кишечной непроходимости сопровождалось нарушениями водно-электролитного баланса, которые нарастали с увеличением длительности заболевания. В опытной группе животных через 36 часов после операции уровень таких электролитов, как калий и хлор снижался, а уровень натрия повышался, что статистически значимо по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал, что данные нарушения водно-электролитного обмена и метаболические изменения в организме взаимосвязаны с изменениями в системе АОЗ. В опытной группе крыс с ОКН через 12 часов установлены сильные обратные корреляционные взаимосвязи АОК с уровнем АлТ ($r_s = -0,84$; $p = 0,009$) и содержанием триглицеридов в сыворотке крови ($r_s = -0,88$; $p = 0,0007$). Через 36 часов выявлена отрицательная взаимосвязь средней силы АОС с содержанием АсТ ($r_s = -0,74$; $p = 0,035$).

При патогистологическом исследовании изменения в кишечнике свидетельствовали о нарушениях в системе микроциркуляторного русла. В стенке кишечника в слизистой оболочке отмечалась выраженная воспалительная инфильтрация стромы, преимущественно нейтрофильными лейкоцитами, десквамация и некроз единичных клеток поверхностного эпителия. Серозная оболочка кишки была отечна с очаговой инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами.

Изменения в почках и печени свидетельствовали о токсическом поражении, что может быть связано с нарастающими явлениями эндотоксикоза при ОКН. В почках периваскулярно определялся выраженный отек, диапедзные кровоизлияния. Эндотелий капилляров был резко деформирован, очагово — разрушен, локально наблюдалось разрушение структуры сосудистой стенки. Определялось выраженное венозное полнокровие, множественные тромбы в венах среднего и мелкого калибра. Базальные мембраны выглядели разрыхленными и истонченными. Часть клубочков почек была некротизирована. В печени у животных имела место гидропическая дистрофия гепатоцитов с перипортальной гистиолимфоцитарной инфильтрацией. Значительная реакция купферовских клеток. Локально выявлялась баллонная дистрофия гепатоцитов с очагами фокального колликвационного некроза и перифокальной инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами.

Известно, что собственная антиоксидантная система организма может компенсировать повреждающее действие свободных радикалов, но в определенной степени, пока не наступит истощение ее ресурсов, а дисбаланс в системе анти-/прооксиданты может приводить к окислительному стрессу [15].

Полученные результаты указывают на то, что при развитии ОКН в первые 12 часов про-

исходит повышение антиоксидантных свойств крови. Через сутки после моделирования ОКН у животных наблюдается угнетение АОС и нарушение баланса в системе анти/прооксиданты, что может привести к срыву АОЗ и развитию окислительного стресса при прогрессировании заболевания. Свободно-радикальные процессы в кишечном содержимом животных с ОКН протекают с большей интенсивностью, чем в сыворотке крови, и уже в первые 12 часов после операции происходит сдвиг в сторону прооксидантов, что может приводить к необратимым структурным изменениям в кишечной стенке.

Морфофункциональные изменения свидетельствуют о дистрофических изменениях в кишечной стенке. Угнетение антиоксидантной активности и свободно-радикальные процессы при моделировании ОКН у крыс оказывают непосредственное цитотоксическое действие, способствуя повышенной проницаемости эндотелия сосудов. Набухание эндотелиальных клеток усугубляет микроциркуляторные нарушения и вследствие этого постишемическую гипоперфузию, или феномен «невосстановленного кровотока» (no-reflow) [5].

При низкой тонкокишечной непроходимости ведущую роль играет эндотоксикоз и нарастающая интоксикация вследствие резорбции эндогенных токсинов из паретичной кишки, что приводит к нарушениям функций органов. О токсическом поражении печени у животных опытной группы через сутки после моделирования ОКН свидетельствует повышение в сыворотке крови билирубина на 44 %, АсТ и АлТ через 12 часов — на 50 и 46 % соответственно. Известно, что в ишемизированной зоне происходит активация анаэробного гликолиза, усиление образования лактата и ионов водорода, что обуславливает формирование метаболического ацидоза. Повышение уровня глюкозы на 48 % в опытной группе животных через 36 часов от начала заболевания может усиливать тканевое повреждение за счет снижения внутри- и внеклеточного рН. Морфофункциональные изменения в почках и печени у животных опытной группы с ОКН усугубляют обменные нарушения. Повреждение мембран клеток приводит к апоптозу и некрозу, что оказывает непосредственное влияние на жизнеспособность энтероцитов в месте ишемического повреждения.

Заключение

Таким образом, экспериментально доказано, что при развитии ОКН происходят выраженные изменения в системе АОЗ. Моделирование ОКН у крыс сопровождается угнетением антиоксидантных свойств крови и кишечного содержимого, развитием эндотоксикоза уже в первые сутки ОКН. В крови и кишечном содержимом происходят однонаправленные из-

менения антиоксидантного статуса, но в последнем протекающие с большей интенсивностью. Данные процессы усугубляют прогрессирование эндотоксикоза и развитие ишемического повреждения в стенке кишки при ОКН. При такой ситуации возникает необходимость в антиоксидантной терапии, которая должна проводиться с учетом антиоксидантного статуса организма.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Снижение частоты инфекционных осложнений путем коррекции реперфузионных нарушений при острой тонкокишечной непроходимости / С. Ф. Багненко [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2008. — № 3. — С. 31–35.
2. Определение жизнеспособности кишечника при острой кишечной непроходимости в эксперименте / А. В. Родин [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 145–147.
3. Причины летальных исходов при острой спаечной кишечной непроходимости / Э. И. Романов [и др.] // Вестник хирургии. — 1998. — Т. 157, № 1. — С. 57–60.
4. Диагностика и лечение ишемически-реперфузионных нарушений при синдроме интраабдоминальной гипертензии / В. М. Тиммербулатов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2012. — № 7. — С. 58–63.
5. Inflammatory activity modulation by hypertonic saline and pentoxifylline in a rat model of strangulated closed loop small bowel obstruction / R. Rasslan [et al.] // Int J Surg. — 2014. — Vol. 12, № 6. — P. 594–600.
6. Патофизиологические аспекты проблемы острой интестинальной ишемии / Д. А. Басараб [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2012. — № 2. — С. 6–13.
7. Involvement of superoxide anion in the pathogenesis of simple mechanical intestinal obstruction / R. Lu [et al.] // Surg Res. — 2003. — Vol. 115, № 2. — P. 184–190.
8. Effects of nitric oxide synthase inhibition on glutamine action in a bacterial translocation model / R. Santos [et al.] // J Nutr. — 2014. — Vol. 111, № 1. — P. 93–100.
9. Кишечная непроходимость: Руководство для врачей / И. А. Ерюхин [и др.]. — СПб.: Питер, 1999. — 448 с.
10. Влияние перфторана и супероксиддисмутазы на процессы свободно-радикального окисления и антиоксидантный статус у больных с острой кишечной непроходимостью / Д. В. Волков // Медицинские науки. — 2013. — № 9. — С. 340–345.
11. The effects of Trolox treatment on experimental strangulation ileus / B. Karakaş [et al.] // Acta Chir Belg. — 2012. — Vol. 112, № 6. — P. 426–431.
12. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Сеул, 2008) / Морфология. — 2010. — Т. 4, № 2. — С. 69–72.
13. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы медицинской химии. — 1999. — Т. 45, № 3. — С. 263–272.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
15. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов — равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонтова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2007. — № 3. — С. 2–18.

Поступила 25.07.2014

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 614.876:613.26/29(2-22)(476.2)

ДОЗООБРАЗУЮЩИЕ ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ В РАЦИОНЕ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. И. Дегтярева, Е. Г. Сарасеко

Гомельский государственный медицинский университет

В данной статье представлены результаты исследований по определению дозообразующих продуктов питания в суточном рационе населения северо-востока Гомельской области. Доза внутреннего облучения сельского населения Чечерского, Ветковского, Добрушского районов в период с 2010 по 2012 годы формировалась в основном за счет молока. В статье представлены результаты радиометрических исследований продуктов питания, произведенных в личных и коллективных хозяйствах вышеперечисленных районов.

Ключевые слова: радиометрические исследования продуктов питания, доза внутреннего облучения, сельское население.

DOZE-FORMING FOODSTUFFS IN THE DIET OF THE RURAL POPULATION OF GOMEL REGION

E. I. Degtyareva, E. G. Saraseko

Gomel State Medical University

The article presents the results of the research aimed at determination of dose-forming foodstuffs in daily diet of the population of North-East Gomel region. The internal irradiation dose of the population of Chechersk, Vetka, Dobrush districts within 2009–2012 was formed basically at the expense of milk. The article presents the results of the radiometric research of foodstuffs produced in private and collective farms in the above listed districts.

Key words: radiometric research of foodstuffs, internal irradiation dose, rural population.

Введение

Проблема обеспечения жизнедеятельности населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, является наиболее актуальной. Принятая в 1991 г. концепция проживания населения в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС, определила среднюю годовую эффективную дозу основным показателем оценки территорий и проведения защитных мероприятий. Вслед за концепцией проживания дозовый принцип был положен в основу законов Республики Беларусь «О социальной защите граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС» и «О правовом режиме территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению...», которые определяют и регламентируют основные мероприятия по радиационной защите и социальные программы.

Цель работы

Провести радиометрию продуктов питания и определить дозообразующие продукты в рационе населения северо-востока Гомельской области.

Материалы и методы

В качестве методической основы оценки годовых доз облучения жителей районов, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС, разработаны методические указания от 07.1991 г «Определение годовых суммарных эффективных эквивалентных доз облучения населения для контролируемых районов, подвергшихся ра-

диоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС» [1]. Согласно указаниям, оценка годовой эффективной эквивалентной дозы (ГЭЭД) проводится для наиболее облучаемой группы жителей конкретного населенного пункта, так называемой критической группы населения. Следует отметить, что для разных источников формирования дозы критической оказываются разные профессионально-возрастные группы населения. В частности, для внешнего гамма-облучения и внутреннего облучения за счет радиоцезия критической группой является взрослое население, а для внутреннего облучения за счет стронция и трансураниевых элементов — дети 1986 г. рождения. Такой выбор критических групп населения обуславливает достаточно консервативную оценку возможных значений годовых доз облучения.

Результаты и их обсуждение

Содержание Cs¹³⁷ и Sr⁹⁰ в основных продуктах питания, производимых на территории Ветковского, Добрушского и Чечерского районов в личных и коллективных хозяйствах

В 2009–2012 гг. были проведены экспериментальные исследования по изучению содержания радионуклидов Cs¹³⁷ и Sr⁹⁰ в пищевых продуктах из личных подсобных хозяйств Ветковского, Добрушского и Чечерского районов.

Результаты исследования молока коров из личных подсобных хозяйств по содержанию в нем Cs¹³⁷ представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Содержание Cs¹³⁷ в молоке коров, произведенного в личных подсобных хозяйствах Добрушского, Чечерского, Ветковского районах

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.			2012 г.		
	исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
		всего	%		всего	%		всего	%		всего	%
Добрушский	2549	13	0,5	1492	19	1,3	1199	27	2,3	1284	10	0,8
Чечерский	3352	229	6,8	1478	187	12,7	1235	101	8,2	1639	25	1,5
Ветковский	2807	211	7,5	1415	45	5,3	926	20	2,2	856	74	8,6
Всего	8708	453	5,2	4385	251	5,7	3360	148	4,4	3779	109	2,9

Из результатов, представленных в таблице 1 видно, что в 2009 г. исследовано 8708 проб молока из личных подсобных хозяйств Добрушского, Чечерского, Ветковского районов на содержание в них Cs¹³⁷. С превышением республиканских допустимых уровней зарегистрировано 453 пробы (5,2 %), в том числе в Добрушском районе было выявлено 13 (0,5 %), в Чечерском — 229 (6,8 %), в Ветковском — 211 (7,5 %).

Таким образом, наибольший процент проб от общего количества исследованных проб молока из личных подсобных хозяйств с превышением РДУ в 2009 г. был зарегистрирован в Чечерском районе.

В 2010 г. было исследовано 4385 проб молока из личных подсобных хозяйств северо-востока Гомельской области. С превышением РДУ зарегистрировано 251 проба (5,7 %), в том числе в Добрушском районе — 19 (1,3 %), в Чечерском — 187 (12,7 %), в Ветковском — 45 (5,3 %). Таким образом, максимальный удельный вес проб молока с превышением РДУ по Cs¹³⁷ в 2010 г. из личных подсобных хозяйств был зарегистрирован в Чечерском районе.

В 2011 г. было исследовано 3360 проб молока, с превышением РДУ зарегистрировано 148 проба (4,4 %), в том числе в Добрушском районе было исследовано 1199 проб, с превы-

шением РДУ — 27 (2,3 %), в Чечерском из 1235 проб с превышением РДУ было 101 (8,2 %), в Ветковском — 926 и 20 (2,2 %) соответственно. Таким образом, максимальный удельный вес проб молока из личных подсобных хозяйств по содержанию в нем Cs¹³⁷ в 2011 г. с превышением РДУ был зарегистрирован в Чечерском районе.

В 2012 г. было исследовано 3779 проб молока. С превышением РДУ зарегистрировано 109 проб (2,9 %), что на 2,3 % ниже, чем в 2009 г. В Добрушском районе было исследовано 1284 проб, с превышением РДУ — 10 (0,8 %), в Чечерском районе из 1639 проб с превышением РДУ было 25 (1,5 %), в Ветковском 856 и 74 (8,6 %) соответственно. Таким образом, максимальный удельный вес проб молока из личных подсобных хозяйств по содержанию в нем Cs¹³⁷ в 2012 г. с превышением РДУ был зарегистрирован в Ветковском районе.

В период с 2009 по 2012 гг. были проведены радиометрические исследования проб

картофеля, выращенного в личных подсобных хозяйствах вышеперечисленных районов. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Результаты исследований, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что в период с 2009 по 2012 гг. в 867 исследованных пробах картофеля из личных подсобных хозяйств превышения РДУ по Cs¹³⁷ не зарегистрировано.

Для радиологических исследований были взяты также продукты, произведенные в государственном секторе (молоко, хлеб, говядина, свинина). Результаты исследования представлены в таблицах 3, 4, 5.

По результатам радиометрических исследований, представленным в таблице 3, видно, что в период с 2009 по 2012 гг. проб мяса, произведенного в государственном секторе, с превышением РДУ по Cs¹³⁷ не зарегистрировано.

В период с 2009 по 2012 гг. радиометрии было подвергнуто 114 проб хлеба. Проб с превышением РДУ по Cs¹³⁷ не зарегистрировано.

Таблица 2 — Загрязнение Cs¹³⁷ картофеля, выращенного в личных подсобных хозяйствах Добрушского, Чечерского, Ветковского районов

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.			2012 г.		
	исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
всего		%	всего		%	всего		%	всего		%	
Добрушский	396	—	—	464	—	—	399	—	—	446	—	—
Чечерский	394	—	—	367	—	—	174	—	—	277	—	—
Ветковский	77	—	—	218	—	—	254	—	—	201	—	—
Всего	867	—	—	1049	—	—	827	—	—	924	—	—

Таблица 3 — Содержание Cs¹³⁷ в говядине и свинине, произведенной на территории Добрушского, Чечерского и Ветковского районов

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.			2012 г.		
	исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
всего		%	всего		%	всего		%	всего		%	
Добрушский	45	—	—	27	—	—	24	—	—	3	—	—
Чечерский	60	—	—	43	—	—	25	—	—	24	—	—
Ветковский	9	—	—	12	—	—	9	—	—	9	—	—
Всего	114	—	—	82	—	—	58	—	—	36	—	—

Таблица 4 — Содержание Cs¹³⁷ в хлебе, выпеченном на хлебозаводах Добрушского, Чечерского и Ветковского районов

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.			2012 г.		
	исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
всего		%	всего		%	всего		%	всего		%	
Добрушский	8	—	—	37	—	—	15	—	—	3	—	—
Чечерский	9	—	—	5	—	—	3	—	—	5	—	—
Ветковский	8	—	—	9	—	—	9	—	—	3	—	—
Всего	25	—	—	51	—	—	27	—	—	11	—	—

Таблица 5 — Загрязнение Cs¹³⁷ молока коров, произведенного в государственном секторе Добрушского, Чечерского и Ветковского районов

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.			2012 г.		
	исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
		всего	%		всего	%		всего	%		всего	%
Добрушский	45	—	—	27	—	—	83	—	—	11	—	—
Чечерский	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ветковский	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Всего	45	—	—	27	—	—	83	—	—	11	—	—

Из результатов, представленных в таблице 5, видно, что в исследуемый период проб молока коров, произведенного в государственном секторе, с превышением РДУ не зарегистрировано.

Таким образом, в продуктах питания, произведенных в государственном секторе на территории трех наиболее неблагоприятных районов Гомельской области по радиэкологической обстановке, превышение содержания Cs¹³⁷ не зарегистрировано. Однако молоко коров, произведенное в частном секторе Ветковского и Чечерского районов, в некоторых случаях превышает допустимые уровни содержания в нем Cs¹³⁷. Это обуславливается тем, что производство молока в личных подсобных хозяйствах имеет ряд особенностей по сравнению с коллективными хозяйствами, в частности, это выпас скота на некультуренных пастбищах, сеной тип рациона в стойловый период и др.

В период с 2009 по 2012 гг. были проведены радиохимические исследования проб моло-

ка и хлеба на содержание в них Sr⁹⁰. Результаты исследований представлены в таблицах 6, 7, 8.

В исследуемый период радиохимическому исследованию были подвергнуты 17 проб молока коров, полученного в коллективных хозяйствах Добрушского района. Из результатов, представленных в таблице 6, видно, что превышение РДУ по Sr⁹⁰ в пробах молока не зарегистрировано.

В 2009 г. исследовано 82 пробы молока на содержание в нем Sr⁹⁰, с превышением РДУ зарегистрировано 4 пробы (4,9 %), в 2010 г. — 123, с превышением — 3 пробы (2,4 %), в 2011 г. — 84 пробы, с превышением зарегистрировано 2 пробы (2,4 %), что на 2,5 % меньше, чем в 2009 г.

В 2012 г. проб молока из личных подсобных хозяйств с превышением РДУ по содержанию Sr⁹⁰ зарегистрировано не было.

Таким образом, наибольшее количество проб молока с превышением РДУ по содержанию Sr⁹⁰ зарегистрировано в Добрушском районе.

Таблица 6 — Загрязнение Sr⁹⁰ молока, произведенного в государственном секторе северо-востока Гомельской области

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.			2012 г.		
	исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
		всего	%		всего	%		всего	%		всего	%
Добрушский	8	—	—	3	—	—	3	—	—	3	—	—
Чечерский	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ветковский	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Всего	8	—	—	3	—	—	3	—	—	3	—	—

Таблица 7 — Загрязнение Sr⁹⁰ молока, произведенного в личных подсобных хозяйствах Добрушского, Чечерского и Ветковского районов

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.			2012 г.		
	исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
		всего	%		всего	%		всего	%		всего	%
Добрушский	26	3	11,5	27	1	3,7	17	—	—	15	—	—
Чечерский	30	1	3,3	36	—	—	13	2	15,4	19	—	—
Ветковский	26	—	—	60	2	3,3	54	—	—	38	—	—
Всего	82	4	4,9	123	3	2,4	84	2	2,4	72	—	—

Таблица 8 — Содержание Sr⁹⁰ в хлебе, выпеченном на хлебозаводах Добрушского, Чечерского и Ветковского районов

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.			2012 г.		
	исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
всего		%	всего		%	всего		%	всего		%	
Добрушский	1	—	—	7	—	—	6	—	—	3	—	—
Чечерский	6	—	—	3	—	—	2	—	—	-	—	—
Ветковский	4	—	—	7	—	—	5	—	—	5	—	—
Всего	11	—	—	17	—	—	13	—	—	8	—	—

В период с 2009 по 2012 гг. радиохимическому анализу было подвергнуто 49 проб хлеба. Проб с превышением содержания в них Sr⁹⁰ не зарегистрировано.

Содержание Cs¹³⁷ в дикорастущих ягодах и грибах, произрастающих на территориях Ветковского, Добрушского и Чечерского районов

Радиационный контроль за промышленной заготовкой дикорастущих ягод, грибов остается актуальным, так как из года в год выявляются высокие уровни содержания Cs¹³⁷ в этой продукции. Результаты радиологических исследований дикорастущих ягод и грибов представлены в таблицах 9, 10.

Таблица 9 — Загрязнение Cs¹³⁷ дикорастущих ягод, произрастающих в лесах Добрушского, Чечерского и Ветковского районов

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.		
	Исследовано проб			Исследовано проб			Исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
всего		%	всего		%	всего		%	
Добрушский	10	3	30	6	2	33,3	17	6	35,3
Чечерский	4	4	100	3	1	33,3	6	4	66,7
Ветковский	5	4	80	4	-	-	15	7	46,6
Всего	19	11	57,8	13	3	23,0	38	17	44,7

В таблице 9 представлены результаты радиометрического исследования проб дикорастущих ягод, собранных на территории Добрушского, Чечерского, Ветковского районов. В 2009 г. исследовано 19 проб дикорастущих ягод, с превышением РДУ зарегистрировано 11 проб (57,8 %).

В 2010 г. исследовано 13 проб дикорастущих ягод, с превышением РДУ зарегистрировано 3 пробы (23 %), что меньше, чем в 2009 г. на 34,8 %.

В 2011 г. исследовано 38 проб дикорастущих ягод, с превышением РДУ зарегистрировано 17 проб (44,7 %), что меньше, чем в 2009 г. на 23 %.

Таблица 10 — Содержание Cs¹³⁷ в свежих грибах, собранных на территории Добрушского, Чечерского и Ветковского районов

Наименование районов	2009 г.			2010 г.			2011 г.		
	исследовано проб			исследовано проб			исследовано проб		
	всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ		всего	в т.ч. с превыш. РДУ	
всего		%	всего		%	всего		%	
Добрушский	19	6	31,5	1	-	-	16	7	43,7
Чечерский	12	10	83,3	5	4	80	21	11	52,3
Ветковский	14	14	100	5	4	80	30	20	66,6
Всего	45	30	66,6	11	8	72,7	67	38	56,7

В 2009 г. исследовано 45 проб свежих грибов, собранных в Добрушском, Чечерском, Ветковском районах, на содержание в них Cs¹³⁷. С превышением РДУ зарегистрировано 30 проб (66,6 %).

В 2010 г. исследовано 11 проб свежих грибов, с превышением РДУ зарегистрировано 8 проб (72,7 %), что больше, чем в 2009 г. на 6,1 %.

Небольшое количество исследованных проб связано с минимизацией лабораторных исследований, а также с обследованием проб из наиболее загрязненных населенных пунктов.

В 2011 г. исследовано 67 проб свежих грибов, с превышением РДУ зарегистрировано 38 проб (56,7 %), что меньше, чем в 2009 г. на 9,9 %.

Исследования дикорастущих ягод и грибов показали, что содержание в них Cs^{137} во много раз превышает соответствующие нормативы РДУ и приводит к получению населением дополнительных сезонных доз внутреннего облучения.

Сравнительная характеристика сформированных доз внутреннего облучения населения Ветковского, Добрушского и Чечерского районов в период с 2009 по 2012 гг.

Проведен расчет доз внутреннего облучения в зависимости от потребляемых продуктов питания по формуле [2]:

$$ДВО = K \times A \times M, \quad (1)$$

где K — коэффициент — $1,38 \times 10^{-8}$;

A — удельная активность (Бк/кг);

M — годовое потребление продуктов питания (кг).

Таблица 11 — Формирование дозы внутреннего облучения за счет потребления продуктов питания у населения северо-востока Гомельской области

Наименование районов	Молоко	Мясо	Хлеб	Картофель	Ягоды	Грибы
	годовая доза, мЗв/г	годовая доза, мЗв/г	годовая доза, мЗв/г	годовая доза, мЗв/г	годовая доза, мЗв/г	годовая доза, мЗв/г
2009 год						
Добрушский	0,1946	0,0050	0,0003	0,0052	0,0025	0,0035
Чечерский	0,0979	0,0102	0,0003	0,0027	0,0019	0,0152
Ветковский	0,0846	0,0031	0,0006	0,0031	0,0018	0,0089
2010 год						
Добрушский	0,0253	0,0014	0,0006	0,0041	0,0033	0,0006
Чечерский	0,0913	0,0034	0,0007	0,0019	0,0032	0,0397
Ветковский	0,1223	0,0066	0,0007	0,0029	0,0042	0,0108
2011 год						
Добрушский	0,0413	0,0051	0,0003	0,0056	0,0012	0,0290
Чечерский	0,2111	0,0064	0,0003	0,0028	0,0003	0,0156
Ветковский	0,1129	0,0062	0,0003	0,0033	0,0009	0,0077

Результаты, представленные в таблице 11, свидетельствуют, что с 2009 по 2011 гг. доза внутреннего облучения у населения северо-востока Гомельской области формировалась в основном за счет молока.

Выводы

1. Доза внутреннего облучения сельского населения северо-востока Гомельской области в период с 2009 по 2012 гг. формировалась в основном за счет употребления молока.

2. Наибольшее количество проб молока, произведенного в личных подсобных хозяйствах, с превышением РДУ по Cs^{137} и Sr^{90} в исследуемый период было зарегистрировано в Ветковском и Чечерском районах.

3. Превышение РДУ по Cs^{137} и Sr^{90} в продуктах питания, производимых в государственном секторе, не зарегистрировано.

4. Наиболее высокие уровни содержания Cs^{137} были зарегистрированы в пробах дикорастущих ягод и грибов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Республиканские допустимые уровни содержания радионуклидов Cs^{137} и Sr^{90} в пищевых продуктах и питьевой воде (РДУ). ГН 10–117–99. — Минск: Республиканский центр гигиены и эпидемиологии, 1999. — С. 2.
2. Филонов, В. В. Рекомендательные нормы потребления продуктов питания / В. В. Филонов. — Минск: Республиканский центр гигиены и эпидемиологии, 1991. — С. 35.

Поступила 24.06.2014

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.125.3-005.6-053.3-089

НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВИРОВАННОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА (АЛЬТЕПЛАЗА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА С КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫМ ТРОМБОМ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

А. М. Карамышев. С. Н. Мурашко

Гомельская областная клиническая больница

Данный случай произошел на базе Учреждения здравоохранения «Гомельская областная клиническая больница». Ребенок, родившийся в Гомельском областном роддоме, в первые сутки жизни перенес: операцию по жизненным показаниям, массивную кровопотерю, геморрагический шок, синдром внутрисосудисто-

го диссеминированного свертывания крови, синдром полиорганной недостаточности. В дальнейшем у пациента образовался катетер-ассоциированный тромб правого предсердия с клиникой тромбэмболии легочной артерии [1, 2, 3, 5] Мы не имели клинического опыта по вопросу тромболитической терапии у новорожденных, перенесших геморрагический шок. Каких-либо стандартных рекомендаций, описаний подобных случаев в информационных ресурсах не найдено. Новорожденный получил тканевой, рекомбинантный активатор плазминогена, и позже мы удалили центральный венозный катетер с остатками организованного тромба. Тромболитическим рекомбинантным активатором плазминогена был успешным, при отсутствии каких-либо осложнений. Ребенок в удовлетворительном состоянии выписан из стационара.

Ключевые слова: альтеплаза, тромболитис, ребенок, катетер-ассоциированный тромб, внутрисердечный тромбоз, послеоперационный тромболитис.

OUR FIRST APPLICATION OF RECOMBINANT TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR IN TREATMENT FOR A NEWBORN CHILD WITH CATHETER-ASSOCIATED TROMB OF THE RIGHT ATRIUM

A. M. Karamyshev, S. N. Murashko

Gomel Regional Clinical Hospital

The article presents a case of a baby born at the Gomel Regional Clinical Hospital in 2013. The baby, born at the Gomel Regional Maternity Hospital had surgery according to life indications, severe blood loss, hemorrhagic shock, disseminated intravascular clotting and syndrome of multiorgan dysfunction. The patient later developed a large catheter-associated thrombus of the right atrium with pulmonary embolism. [1, 2, 3, 5]. We did not have any clinical experience on thrombolytic therapy in newborns after hemorrhagic shock. We could not find any standard recommendations, descriptions of similar cases in information resources. The newborn received a recombinant tissue plasminogen activator and later we removed the central venous catheter with the remains of the thrombus. The thrombolysis with the recombinant tissue plasminogen activator was successful and without any complications. The baby survived and was discharged from the hospital.

Key words: trombolysis, newborn child, catheter-associated trombus, intracardiotrombosis, recombinant tissue plasminogen activator, postoperative trombolysis.

Мальчик С., родился в Гомельском областном клиническом родильном доме 19.01.13 г., в 13.05 час., от второй беременности, протекавшей с конфликтом по резус-фактору. Титр антител составлял 1:128 и внутриутробный асцит плода. Оценка по шкале АПГАР при рождении 7/8 с весом 2980 г. Госпитализирован в ОАРИТ в тяжелом состоянии, обусловленном выраженной анемией на фоне ГБН. В дальнейшем на фоне интенсивной терапии динамика отрицательная за счет нарастания дыхательной недостаточности (перевод на ИВЛ), нарастания анемии, нарушений центральной и периферической гемодинамики, дисметаболических сдвигов, нарастания вздутия живота. Произведена катетеризация пупочной вены, катетер функционировал. Пациенту выполнен лапароцентез, получена асцитическая жидкость желтого цвета, а затем лизированная кровь в объеме около 350 мл.

Выставлен диагноз: «Гемолитическая болезнь новорожденного, отечно-гемолитическая форма. Тяжелое течение. Внутриутробный асцит. Внутрибрюшное кровотечение. Геморрагический шок 3 ст. Недоношенность — 35 недель. МПС. ОАП. Пиелэктазия обеих почек». Принято решение о проведения оперативного вмешательства по жизненным показаниям в условиях операционной детского хирургического отделения УЗ «ГОКБ».

При поступлении в операционную состояние ребенка тяжелое, гемодинамика нестабильная: АД = 40/20 мм рт. ст. ЧСС = 170 уд/мин. Налажен инвазивный мониторинг АД: катетеризована лучевая артерия слева. На фоне массивной трансфузионной терапии и инотропной поддержки адреналином в дозе 0,5 мкг/кг/мин, анестезия кетамином 2 мг/кг, ИВЛ DRAEGER PRIMUS с FiO₂ = 0,6, выполнена трансректальная лапаротомия справа. В брюшной полости выявлен разрыв селезенки по диафрагмальной поверхности и большое количество лизированной крови. Выполнена операция: спленэктомия, санация и дренирование брюшной полости, при контроле гемостаза — признаков продолжающегося кровотечения не было. С момента рождения ребенку перелито: свежемороженой плазмы O(1) отр. — 200 мл, трижды отмытых эритроцитов O(1) отр. — 240 мл, альбумина 10 % — 50 мл. Инотропная поддержка осуществлялась добутамином в дозе 10 мкг/кг/мин, адреналином — в дозе 0,5 мкг/кг/мин.

Послеоперационный диагноз: «Гемолитическая болезнь новорожденного, отечно-гемолитическая форма. Гепатоспленомегалия. Спонтанный разрыв селезенки. Внутрибрюшное кровотечение. Геморрагический шок 3ст. Недоношенность — 35 недель. МПС. ОАП. Пиелэктазия обеих почек».

20.01.2013 г. в 0.45 час. ребенок С. поступил в ОИТР УЗ «ГОКБ» в крайне тяжелом со-

стоянии, обусловленном синдромом системной гипоперфузии на фоне массивной острой кровопотери. Медикаментозно — седирован кетаминем 1 мг/кг/час и фентанилом 1 мкг/кг/час. Адинамичен и распластан в кювезе. Кожные покровы бледно-серые, мраморно-пятнистый цианоз конечностей, акроцианоз, периоральный цианоз, симптом «бледного пятна» 5 с. Периферических отеков не было. Слизистые влажные. Инкубация в кювезе Draeger «Caleo», продолжена принудительная ИВЛ аппаратом Babylog 8000 с параметрами P_{insp} = 25 mbar P_{exp} = 5 mbar, f = 50 в минуту, FiO₂ = 80 % Ti = 0,4 с. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, проводилось во все отделы, проводные хрипы с двух сторон, SpO₂ = 90 %. Тоны сердца ритмичные, глухие; АД = 70/30 мм рт. ст., ЧСС = 110 уд. в мин. на фоне инотропной поддержки адреналином в дозе 0,5 мкг/кг/мин. Живот мягкий, перистальтических шумов не было. Налажен мониторинг инвазивного АД, пульсоксиметрия, мониторинг ЭКГ, диуреза и отделяемого по дренажам. В качестве периферического венозного доступа использована левая подмышечная вена, а центрального — катетер в пупочной вене. Налажены адекватное обезболивание (фентанил 1 мкг/кг/час), антибактериальная терапия (цефтриаксон 50 мг/кг/сут), коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, продолжена инфузионно-трансфузионная терапия и инотропная поддержка. Ниже приведены данные клинико-лабораторного мониторинга при поступлении в ОИТР из операционной от 20.01.2013 г.

ОАК: эритроциты = $4,45 \times 10^{12}$ л; лейкоциты = $25,7 \times 10^9$; тромбоциты = 25×10^9 л; гемоглобин 143 г/л; гематокрит = 0,41.

БАК: билирубин общий = 114 мкмоль/л; мочевины = 4,6 ммоль/л; креатинин = 70 мкмоль/л; общий белок = 46,4 г/л.

КОС венозная: pH = 7,224; pO₂ = 26,3 мм рт. ст.; pCO₂ = 41,2 мм рт. ст.; sO₂ = 44,8 %; mOsm = 300,5; K = 2,1 mmol/l; Na = 147 mmol/l; Ca²⁺ = 0,5 mmol/l; Cl = 107 mmol/l; Glu = 8,4 mmol/l; Lac = 8,2 mmol/l; BE = -10 mmol/l; HCO₃ = 15 mmol/l.

Коагулограмма: АЧТВ = 48,2 с; ПТИ = 0,72; ПТВ = 20,8 с; фибриноген = 2,66 г/л.

ОАМ: соломенно-желтая, прозрачная, щелочная, глюкоза и кетоновые тела отрицательны, эритроциты 8–10, лейкоциты 1–2 в поле зрения.



Рисунок 1 — Тромб в полости правого предсердия

20.01.2013 г. 10.00 час. пациент осмотрен консилиумом врачей. Состояние крайне тяжелое, обусловлено синдромом полиорганной недостаточности, синдромом гипоперфузии. АД 65/40 мм рт. ст., ЧСС = 195 уд. в мин. на фоне инотропной поддержки адреналином в дозе 0,5 мкг/кг/мин. Респираторная поддержка: респиратор EVITA XL в режиме BiPAP с параметрами P_{max} = 22 mbar, P_{min} = 6 mbar, Ti = 0,4 с, FiO₂ = 0,5; f = 60 в минуту. Выполнена катетеризация центральной вены из правого подключичного доступа по Сельдингеру. Проводилась трансфузия трижды отмытых эритроцитов — 50 мл, свежезамороженной плазмы — 80 мл, альбумина 10 % — 50 мл.

21.02.2013 г. при выполнении рентгенографии органов грудной клетки выявлена миграция пупочного катетера с уровня Th5 на уровень Th3. По данным эхокардиографии в правом предсердии лоцировался катетер, на котором фиксировались флотирующие тромботические массы размером до 10 мм (рисунки 1 и 2). Дилатация правых отделов. Межпредсердное сообщение. Регургитация на ТК = 2–3 ст., на МК = 3 ст. Легочная гипертензия (47 мм рт. ст.). При УЗИ ОБП в динамике умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости, гепатомегалия, выраженные диффузные изменения в паренхиме почек, расширение ЧЛС с обеих сторон. Собран консилиум врачей УЗ «ГОКБ» с привлечением сотрудников УО «ГомГМУ», кардиохирурга, сосудистого хирурга УЗ «ГОККД», проведена консультация по телефону с заместителем директора по детской хирургии РНПЦ «Кардиология» к.м.н. К. В. Дроздовским и с заведующим кафедрой неонатологии ГУО «БелМАПО», д.м.н., профессором Г. А. Шишко Было решено провести тромболитическую терапию, но ввиду нестабильности системы гемостаза, явлений СПОН принято решение отложить тромболитическую терапию до стабилизации пациента. Решено пупочный катетер не удалять, обеспечить лечебно-охранительный режим, коррегировать уровень тромбоцитов (не менее 100×10^9), проводить антикоагулянтную терапию НФГ (10 ед/кг/час под контролем АЧТВ), осуществлять эхокардиографию [2, 4] и клинико-лабораторный мониторинг в динамике.

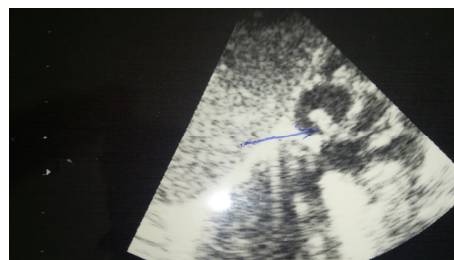


Рисунок 2 — Тромб в полости правого предсердия до 1 см, фиксированный к стенке катетера

Эхокардиография от 22.01.2013 г.: наблюдалась отрицательная динамика: регургитация на МК = 3–4 ст., ТК = 3 ст., АоК = 1–2 ст. легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии = 63 мм рт. ст.), дилатация правых отделов. В правом предсердии тромботические массы до 10 мм с флотирующей верхушкой. Клинически наблюдалась нестабильная гемодинамика, лабораторно-повышенная экстракция кислорода из смешанной венозной крови и десатурация венозной крови.

Нейросонография от 24.01.2013 г.: Желудочковая система не расширена. Перивентрикулярная инфильтрация. Мозговой кровоток не нарушен.

25.01.2013 г. клинически состояние пациента было тяжелым. Продолжалась респираторная поддержка аппаратом EVITA XL в режиме ВІРАР с параметрами P max = 22 mbar, P min = 5 mbar, Ti = 0,4 с, FiO₂ = 0,4, f = 60 в минуту. SpO₂ = 99 %. АД = 70/40 мм рт. ст., ЧСС = 150 уд. в мин. На фоне инотропной поддержки адреналином в дозе 0,3 мкг/кг/мин. Живот мягкий, перистальтика выслушивалась. Темп диуреза — 4 мл/кг/час. Вес ребенка 3070 г. Ниже приведены данные клинико-лабораторного мониторинга от 25.02.2013 г.

ОАК: эритроциты = $4,79 \times 10^{12}$ л; лейкоциты = $10,7 \times 10^9$; тромбоциты = 124×10^9 л; гемоглобин — 147 г/л; гематокрит = 0,43.

БАК: билирубин связанный = 73,7 мкмоль/л; билирубин свободный = 190,3 мкмоль/л; мочевины = 12,2 ммоль/л; креатинин = 118 мкмоль/л; общий белок = 56,4 г/л.

КОС венозная: pH = 7,397; pO₂ = 32,7 мм рт. ст.; pCO₂ = 50,9 мм рт. ст.; sO₂ = 59,2 %; mOsm = 283,5; K⁺ = 4,5 mmol/l; Na = 139 mmol/l; Ca²⁺ = 0,95 mmol/l; Cl = 98 mmol/l; Glu = 6,4 mmol/l; Lac = 1,3 mmol/l; BE = 4 mmol/l; HCO₃ = 27 mmol/l.

Коагулограмма: АЧТВ = 28,2 с; ПТИ = 0,75; ПТВ = 19,8 с; фибриноген = 1,77 г/л.

Эхокардиография от 25.01.2013 г.: в правом предсердии лоцировались тромботические массы до 7,5 мм с флотирующей верхушкой. В остальном без динамики.

С учетом стабилизации состояния нами было принято решение о проведении тромболитической терапии альтеплазой (актилизе) по схеме лечения тромбоза легочной артерии: 10 % дозы болюсом в течение 1 минуты, а затем 90 % в течение 60 минут, в общей дозе 1 мг/кг. [2, 5] При подготовке к тромболитическому лечению, учитывая лапаротомию 6 дней назад, был заготовлен весь необходимый набор препаратов крови. Введен преднизолон в дозе 10 мг/кг. Во избежание движений пациента, реакций на интубационную трубку с подъемом внутричерепного, внутригрудного и внутрибрюшного давления пациент медикаментозно релаксирован (тракриум 0,5 мг/кг). Проводился мониторинг неинвазивного АД, ЭКГ в

двух отведениях, оксигенации и вентиляции. Инотропная поддержка адреналином в дозе 0,2 мкг/кг/мин. 25.01.2013 г. в 13.30 час. проведена тромболитическая терапия по указанной выше схеме через центральный венозный катетер. За время введения тромболитика геморрагических осложнений не получено, гемодинамика была стабильная: АД — 80/50 мм рт. ст., ЧСС = 135 уд. в мин. без инотропной поддержки.

В 15.00 час. клинически состояние пациента оставалось тяжелым. Продолжалась респираторная поддержка аппаратом EVITA XL в режиме ВІРАР с параметрами P max = 18 mbar; P min = 5 mbar; Ti = 0,4 с; FiO₂ = 0,3; f = 50 в минуту. Кожные покровы обычной окраски, теплые, сухие, чистые. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, проводилось во все отделы, хрипов не было. SpO₂ = 100 %. Тоны сердца ритмичные, глухие; АД=90/60 мм рт. ст., ЧСС = 130 уд. в мин. Живот был мягкий, перистальтика выслушивалась. Моча по катетеру светлая.

КОС венозная: pH = 7,424; pO₂ = 40,7 мм рт. ст.; pCO₂ = 40,9 мм рт. ст.; sO₂ = 77,3 %; mOsm = 283,5; K = 3,3 mmol/l; Na = 139 mmol/l; Ca₂ = 0,55 mmol/l; Cl = 98 mmol/l; Glu = 5,5 mmol/l; Lac = 1,3 mmol/l; BE = 2 mmol/l; HCO₃ = 25 mmol/l.

Коагулограмма: АЧТВ = 26,9 с; ПТИ = 0,96; ПТВ = 15,1 с; фибриноген = 1,77 г/л.

Продолжена терапия нефракционированным гепарином под контролем АЧТВ, целевые цифры в 1,5–2 раза выше верхней границы нормы в течение двух суток с дальнейшим переходом на клексан в дозе 1 мг/кг для подкожного введения.

Эхокардиография в динамике от 25.01.2013 г. в 15.00 час.: В правом предсердии сохранялись тромботические массы размером до 7 мм, экзогенность, которых снизилась, а флотирующая часть тромба увеличилась. Легочной гипертензии — на момент осмотра не было. ФВ = 60 % [2, 4]. При УЗИ брюшной полости данных о внутрибрюшном кровотоке и наличии свободной жидкости не было.

Рентгенография ОГК от 28.01.2013 г.: Бронхо-сосудистый рисунок обогащен справа преимущественно в центральных отделах и в верхней доле. Слева без патологических изменений. Корни дифференцируются. Латеральные косто-диафрагмальные синусы свободны. Сердце в пределах возрастной нормы. Стояние подключичного и пупочного катетеров без динамики.

Эхокардиография в динамике от 28.01.2013 г.: В правом предсердии лоцируется тромб 4/5 мм с нечеткими контурами и флотирующей верхушкой. Регургитация на МК = 2–3 ст. ТК-2 ст. Систолическое давление в ЛА = 25 мм рт. ст. ФВ = 60 %. Межпредсердное сообщение — 3,8 мм по ЦДК с лево-правым сбросом. По УЗИ брюшной полости положительная динамика.

28.01.2013 г. клинически состояние пациента оставалось тяжелым с положительной динамикой. Продолжалась респираторная поддержка аппаратом EVITA XL в режиме ВІРАР с параметрами $P_{max} = 18 \text{ mbar}$, $P_{min} = 5 \text{ mbar}$, $Ti = 0,4 \text{ с}$, $FiO_2 = 0,3$, $f = 46$ в минуту. В сознании, реагировал на осмотр и интубационную трубку. Кожные покровы обычной окраски, теплые, сухие, чистые. Периферических отеков не было. Аускультативно дыхание жесткое, проводилось во все отделы, $SpO_2 = 100 \%$. Тоны сердца ритмичные, приглушены, АД = 90/60 мм рт. ст., ЧСС = 130 уд. в мин. на фоне инотропной поддержки добутамином в дозе 5 мкг/кг/мин. Живот мягкий, перистальтика выслушивалась. Моча по катетеру светлая, в достаточном количестве. Учитывая длительное и неправильное стояние пупочного катетера, стабилизацию общего состояния, положительный эффект тромболитической терапии и уменьшение размеров тромба с увеличением

флюктуирующей части, мы приняли решение удалить пупочный катетер.

Подготовка к его удалению включала весь необходимый перечень препаратов для проведения повторного тромболизиса по жизненным показаниям и сердечно-легочной реанимации. После этого пациент медикаментозно седирован (пропофол 2 мг/кг) и релаксирован (тракриум 0,5 мг/кг). Совместно с детским хирургом сняты швы и на аспирации шприцем произведено удаление пупочного катетера вместе с остатками организованного тромба на боковой поверхности (рисунок 3). Осложнений не было. Ребенку продолжена интенсивная терапия с инотропной поддержкой (добутамин 5 мкг/кг/мин), коррекция анемии и гемостаза компонентами крови, антибактериальная терапия, был осуществлен перевод на ВІВЛ с подготовкой к экстубации. Данные клинко-лабораторного мониторинга от 28.01.2013 г.



Рисунок 3 — Организованная часть тромба, фиксированная к стенке катетера, после его удаления

ОАК: эритроциты = $4,00 \times 10^{12}$ л; лейкоциты = $24,7 \times 10^9$; тромбоциты = 249×10^9 л; гемоглобин = 123 г/л; гематокрит = 0,35, нормоциты — 6/100, палочкоядерные — 5 %, сегментоядерные — 52 %, эозинофилы — 11 %, моноциты — 16 %, лимфоциты — 16 %.

БАК: билирубин общий = 149 мкмоль/л; мочевины = 11,2 ммоль/л; креатинин = 80 мкмоль/л; общий белок = 61,4 г/л.

КОС венозная: $pH = 7,327$; $pO_2 = 57,3 \text{ мм рт. ст.}$; $pCO_2 = 42,9 \text{ мм рт. ст.}$; $sO_2 = 89,8 \%$; $mOsm = 280,5$; $K^+ = 4,3 \text{ mmol/l}$; $Na = 137 \text{ mmol/l}$; $Ca^{2+} = 1,15 \text{ mmol/l}$; $Cl = 109 \text{ mmol/l}$; $Glu = 6,4 \text{ mmol/l}$; $Lac = 1,0 \text{ mmol/l}$; $BE = -3 \text{ mmol/l}$; $HCO_3 = 22 \text{ mmol/l}$.

Коагулограмма: АЧТВ = 38,2 с; ПТИ = 0,75; ПТВ = 19,8 с; фибриноген = 1,77 г/л.

Эхокардиография в динамике от 29.01.2013 г. Жидкости в перикарде не было. Камеры сердца не расширены. Регургитация на МК = 3 ст. ТК — 2 ст. Аок подклапанная. Систолическое давление в ЛА = 30 мм рт. ст. ФВ = 65 %. ФУ = 34 %. Межпредсердное сообщение — 3,8 мм по ЦДК

с лево-правым сбросом. Дополнительных патологических образований в полостях сердца на момент осмотра не выявлено.

01.02.2013 г. ребенок находился в сознании, была проведена экстубация на фоне активных глоточных рефлексов, спонтанное дыхание адекватное, плач и крик вялый. Увеличен объем энтерального питания, продолжена инфузионная терапия, антибактериальная терапия.

УЗИ органов брюшной полости от 5.02.2013 г.: Печень увеличена в размерах, обычной эхоструктуры. Внутривеночные желчные протоки не расширены. Холедох — 1,7 мм, воротная вена — 3 мм, проходима, скоростные характеристики в норме. Чашечно-лоханочная система с обеих сторон незначительно расширена. Свободной жидкости в брюшной полости на момент осмотра нет. Данных о портальной гипертензии на момент осмотра не выявлено.

07.02.2013 г. пациент С. переведен в отделение детской хирургии с весом 2905 г в ста-

бильном состоянии с заключительным диагнозом: «Гемолитическая болезнь новорожденного. Отечно-гемолитическая форма, тяжелое течение. Внутриутробная гепатоспленомегалия с синдромом гиперспленизма. Внутриутробный асцит. Спонтанный разрыв селезенки. Внутрибрюшное кровотечение (спленэктомия, дренирование брюшной полости от 19.01.2013 г.) Геморрагический шок 3 степени. Синдром массивных гемотрансфузий. СПОН: ОРДС, ДН 3 степени. ОПН в стадии восстановления диуреза. Флотирующий тромб в полости правого предсердия (тромболизис 25.01.2013 г., удален катетер с тромбом 28.01.2013 г.), двусторонняя очаговая пневмония. Недоношенность — 35–36 недель. Анемия смешанного генеза. МПС ОАП. Энцефалопатия новорожденного токсико-ишемического генеза, тяжелой степени. Синдром угнетения. Синдром двигательных расстройств».

Заключение

В ходе анализа данной работы нами отмечен положительный клинический эффект (уменьшение размеров тромба, снижение до

нормы систолического давления в легочной артерии, стабилизация гемодинамики); полное отсутствие нарушений гемодинамики и дыхания; отсутствие системных геморрагических осложнений при проведении тромболитической терапии препаратом «Актилизе» у пациента в тяжелом состоянии в раннем послеоперационном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Kronik, G.* The European cooperative study group on the clinical significance of right heart thrombi / G. Kronik // *Eur Heart J.* — 1989. — Vol. 10. — P. 1046–1059.
2. Importance of transthoracic two-dimensional echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary embolism / V. M. Conraads [et al.] // *Eur Heart J.* — 1994. — Vol. 15. — P. 404–406.
3. Life-threatening pulmonary embolism with right-sided heart thrombus / C. d'Ivernois [et al.] // *Chest.* — 1994. — Vol. 105(4). — P. 1291–1292.
4. Transthoracic echocardiography documents prompt resolution of right atrial thrombus after thrombolytic therapy / K. S. Lee [et al.] // *J. American society echocardiography.* — 1992. — Vol. 5. — P. 541–543.
5. *Janssens, U.* Successful thrombolysis of right atrial and ventricle thrombi in a patient with peripartum cardiomyopathy and extensive thromboembolism / U. Janssens, G. Klues, P. Hanrath // *Heart.* — 1997. — Vol. 78. — P. 515–516.

Поступила 21.01.2014

УДК: 616-097-053.2:616.12-002.77

СИНДРОМ ШЕГРЕНА У ДЕТЕЙ

С. С. Ивкина, Т. Е. Бубневич, Н. Л. Бильская

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная детская клиническая больница**

Синдром Шегрена является хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием с преимущественным поражением экзокринных и, в частности, слюнных и слезных желез. Иммуноопосредованное поражение слюнных и слезных желез приводит к развитию сухости во рту (ксеростомия) и сухости глаз (сухой кератоконъюнктивит), которое происходит в связи с лимфоцитарной инфильтрацией желез. Этот воспалительный процесс в конечном итоге приводит к выраженному повреждению или разрушению желез.

Синдром Шегрена может возникать среди людей разного пола и возраста, но в большинстве случаев заболевание регистрируется у женщин. Средний возраст дебюта заболевания 40 лет, но в редких случаях синдром Шегрена диагностируется у детей.

Ключевые слова: синдром Шегрена, аутоиммунное заболевание, дети, слюнные железы, слезные железы, ксеростомия, кератоконъюнктивит, иммунная система.

SJÖGREN'S SYNDROME IN CHILDREN

S. S. Ivkina, T. E. Bubnevich, N. L. Bilskaya

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Children's Clinical Hospital**

Sjögren's syndrome is a chronic inflammatory systemic autoimmune disease mainly affecting the exocrine and, particularly, the salivary and lacrimal glands. The immune-mediated attack on the salivary and lacrimal glands leads to the development of dry mouth (xerostomia) and dry eyes (keratoconjunctivitis sicca), which takes place in association with lymphocytic infiltration of the glands. That inflammatory process eventually severely damages or destroys the glands.

Sjögren's syndrome can affect people of either sex and of any age, but most cases occur in women. The average age for the onset is late forties, but in rare cases, Sjögren's syndrome is diagnosed in children.

Key words: Sjögren's syndrome, autoimmune disease, children, salivary glands, lacrimal glands, xerostomia, keratoconjunctivitis, immune system.

Первичный синдром Шегрена (болезнь Шегрена, синдром Гужеро, сухой синдром, аутоиммунная экзокринопатия, аутоиммунный эпителиит) — это хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез с наиболее частым поражением слюнных и слезных желез. Первичный синдром Шегрена (ПСШ) — одно из наиболее распространенных системных заболеваний, поражающих 2–3 % взрослого населения. Сведения о распространенности у детей фактически отсутствуют. В Японии, согласно данным S. Fujikawa et al. (1997), заболеваемость синдромом Шегрена составляет 0,04 на 100 тыс. детского населения [1, 2].

Вторичный синдром Шегрена сопутствует другим аутоиммунным заболеваниям (ЮРА, системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии, системным васкулитам, тиреоидиту Хашимота) [1, 3].

Дебют заболевания может быть в любом возрасте, но наиболее типичным является возраст после 30 лет. Среди заболевших преобладают женщины (80–90 %).

Выделяют критерии заболевания:

- сухой кератоконъюнктивит;
- окрашивание эпителия конъюнктивы;
- окрашивание роговицы бенгальским розовым;
- паренхиматозный паротит хронический;
- лабораторные признаки системного аутоиммунного заболевания (ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарные антитела, Ro/La-антитела) [1, 2, 3].

Классификация синдрома Шегрена отражает:

- особенности течения (*подострое и хроническое*);
- стадию развития (*начальная, выраженная, поздняя*);
- степень активности (*минимальная, умеренная, высокая*);
- характер клинико-морфологических изменений [1, 4].

Этиология заболевания не известна. К вероятным этиологическим факторам относят хроническую вирусную инфекцию. Обсуждается роль вируса Эбштейна-Барр, цитомегаловируса, ретровирусов [1, 5].

Доказан аутоиммунный механизм развития ПСШ, подтвержденный наличием аутоантител: органоспецифических (к клеткам эпителия слюнных и слезных желез, поджелудочной железы, печени, канальцев почек, бронхов, желудка) и органонеспецифических (ревматоидного и антинуклеарного факторов, антител к кардиолипину, миелопероксидазе, некоторым внутриядерным антигенам — Ro/SS-A, La/SS-B) [4, 5, 6].

Выделяют клинические признаки, связанные с поражением секретирующих эпители-

альных желез (железистые проявления) и внежелезистые (системные) проявления [1, 7].

К основным железистым проявлениям относят поражения слюнных и слезных желез со снижением продукции слюны и слезы.

Поражение слюнных желез с развитием хронического паренхиматозного сиалоаденита — обязательное проявление ПСШ. При этом в патологический процесс вовлекаются все слюнные железы: околоушные, подъязычные, подчелюстные и малые слюнные, однако клинические проявления в наибольшей степени обусловлены поражением околоушных слюнных желез (ОУЖ) [1, 8].

Клинически паренхиматозный паротит проявляется изменением размера слюнных желез и снижением количества слюны в ротовой полости. Ощущение сухости, которое возникает вследствие уменьшения количества слюны, называется ксеростомией. Увеличение слюнных желез может носить двусторонний (наиболее типично) и односторонний характер. Длительное одностороннее увеличение ОУЖ требует исключения лимфомы [9, 10]. У трети больных увеличение ОУЖ развивается постепенно, у 50 % — носит рецидивирующий характер.

Уменьшение количества слюны обусловлено снижением ее продукции слюнными железами и нарушением поступления в ротовую полость. Снижение продукции слюны связано с поражением паренхимы железы, а также с уменьшением количества слюнных желез и нарушением нейрогенной регуляции синтеза слюны. Снижение продукции слюны варьирует от незначительного на ранних стадиях заболевания до выраженного — на поздних. В начальной стадии сухость во рту появляется только при физической нагрузке и волнении. На более позднем этапе сухость становится постоянной, сопровождается потребностью запивать сухую пищу. Ксеростомия создает множество проблем: затруднение проглатывания сухой пищи, невозможность долго разговаривать, изменение вкуса, прогрессирование кариеса, симптомы рефлюкс-эзофагита, беспокойный сон, предрасположенность к кандидозу ротовой полости [7, 9].

При объективном обследовании выявляют ярко гиперемированную слизистую полости рта. Свободной слюны мало, язык сухой, сосочки языка атрофичные, губы покрыты корочками, отмечаются явления ангулярного стоматита, глоссита. Характерно наличие множественного пришеечного кариеса, развитие пародонтоза.

К постоянным клиническим признакам поражения слезных желез при ПСШ относят сухой кератоконъюнктивит (СКК). Среди клинических форм СКК выделяют начальную (сухой хронический кератоконъюнктивит, сухой

хронический блефароконъюнктивит, эпителиальная дистрофия роговой оболочки I ст.), выраженную (эпителиальная дистрофия роговой оболочки II–III ст.) и позднюю (нитчатый кератит, ксероз роговой оболочки). Больные предъявляют жалобы на ощущения рези и жжения, чувство «инородного тела» и «песка» в глазах, появление отделяемого в виде длинных слизистых нитей, светобоязнь. Позднее снижается острота зрения [1, 3].

В патологический процесс вовлекаются экзокринные железы слизистых оболочек других локализаций: верхних и нижних дыхательных путей, ЖКТ, наружных половых органов, кожи. Характерно развитие хронического атрофического ринита, ларингита, фарингита, бронхита. Клинически это проявляется сухостью носоглотки, затруднением глотания, осиплостью голоса, першением в горле, кашлем [1, 4, 6].

Более чем у половины больных отмечаются признаки поражения кишечника. Чаще всего наблюдается склонность к запорам.

Системные проявления включают симптомы поражения суставов, мышц, легких, почек, сосудов, кожи, лимфоидной ткани, нервной системы. У детей при ПСШ отчетливых признаков поражения внутренних органов не выявляется.

Суставной синдром встречается у 42–80 % пациентов. Характерно поражение мелких суставов (реже артрит крупных суставов) с непродолжительной утренней скованностью. Артрит может иметь как стойкий с формированием контрактур, так и непостоянный характер.

В 10–15 % случаев в процесс вовлекаются мышцы с развитием миозита. Миозит, как правило, протекает легко, однако возможно тяжелое течение со значительным повышением уровня креатинфосфокиназы.

Поражение почек отмечаются у 10–15 % больных. Клинические проявления носят стертый характер, отсутствие лечения повышает риск развития нефрокальциноза. Возможно развитие васкулита, что утяжеляет течение болезни и отражает высокую степень активности. Кожный васкулит может протекать в виде рецидивирующей гипергаммаглобулинемической и криоглобулинемической пурпур, а также уртикарного васкулита [1, 7].

Поражение ЦНС встречается в 10–25 % случаев и имеет широкий спектр клинических проявлений [1, 8].

Поражение печени встречается у 5–10 % пациентов и проявляется незначительным увеличением ее размеров, повышением уровня печеночных ферментов, щелочной фосфатазы (70 %) [1, 9].

Лимфаденопатия развивается у большинства больных ПСШ. У 70 % она носит локализованный характер. В процесс вовлекаются

поднижнечелюстные, затылочные, надключичные лимфоузлы. В 5–8 % случаев у больных ПСШ развиваются В-клеточные лимфопролиферативные заболевания: псевдолимфома, В-клеточная лимфома. Лимфомы являются причиной смерти 2/3 больных ПСШ молодого возраста. Лимфомы у больных ПСШ чаще всего локализуются в околоушных железах, легких и шейных лимфатических узлах, реже — в полости рта, слизистой желудка, коже и слезных железах [10].

В общем анализе крови у 1/3 больных выявляют анемию. В большинстве случаев обнаруживается лейкопения и повышение СОЭ. Изменения в общем анализе мочи встречаются редко.

В биохимическом анализе крови выявляют гиперпротеинемию в сочетании с умеренной гипоальбуминемией и значительной гипергаммаглобулинемией, а также гипокалиемию. Возможно незначительное повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ).

При иммунологическом исследовании в крови выявляют повышенные титры ревматоидного фактора, антитела к растворимым ядерным антигенам Ro (SS-A), La (SS-B). LE-клетки, антитела к нативной ДНК выявляются редко.

К основным методам, применяемым для диагностики офтальмологических проявлений ПСШ относят тесты Ширмера и окрашивания эпителия конъюнктивы и роговицы бенгальским розовым с последующей биомикроскопией [1, 2, 3].

Наиболее информативным методом диагностики хронического паренхиматозного сиалоаденита является сиалография. УЗИ околоушных слюнных желез относятся к дополнительным методам диагностики.

У исследователей, занимающихся изучением синдрома Шегрена у детей, отсутствует единый подход к лечению этого состояния.

При сухом кератоконъюнктивите применяют закапывания в глаз «искусственных слез», основным компонентом которых является 0,5% раствор метилцеллюлозы. Ксеростомия поддается лечению с трудом. Лучшим методом борьбы остается применение воды, что позволяет облегчить жевание.

В случаях тяжелого системного васкулита, при увеличении лимфатических узлов и селезенки, нарастании размеров слюнных желез назначают кортикостероиды (с 30–40 мг преднизолона в день), часто в сочетании с циклофосфамидом или азатиоприном. Лечение проводится длительно, на протяжении нескольких лет. В тяжелых случаях возможна пульстерапия при сочетании с плазмаферезом или гемосорбцией [1, 8, 9].

В качестве иллюстрации приведем собственное наблюдение случая синдрома Шегрена у ребенка.

Девочка двух лет впервые поступила в кардиоревматологическое отделение (КРО)

Гомельской областной детской клинической больницы (ГОДКБ) 5 ноября 2012 г. с жалобами на затруднение носового дыхания, увеличение слюнных желез, увеличение всех групп лимфатических узлов. Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, преждевременных родов в сроке 36 недель. Перенесла врожденную пневмонию. В течение двух лет росла и развивалась по возрасту. Привита согласно календарю профилактических прививок. В феврале 2012 г. перенесла двустороннюю пневмонию.

Из анамнеза заболевания: больна с июля 2012 г. когда на фоне рецидивирующего фурункулеза появилась лихорадка, увеличение лимфатических и слюнных желез. В августе 2012 г. проходила обследование в РНПЦРМ и ЭЧ г. Гомеля по поводу генерализованной лимфаденопатии.

В ОАК наблюдался лейкоцитоз — до $19 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия — до 12 %, увеличение СОЭ — до 60 мм/ч, снижение уровня гемоглобина — до 97 г/л.

В протеинограмме: увеличение общего белка — до 102 г/л, диспротеинемия: альбумины — 44,88 г/л, α_1 — 2,04 г/л, α_2 — 6,02 г/л, β — 6,94 г/л, γ -глобулины — 42,23 г/л. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — 407 ед. Выявлен повышенный уровень РФ — до 67,81 Ме/мл.

ИФА ВИЧ — отрицательный. Анализ крови на LE-клетки — отрицательный. Молекулярно-биологическое исследование: обнаружена ДНК вируса Эбштейн-Барр; ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса не обнаружено. Вирусологическое исследование крови: ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита С не выявлено.

Учитывая анамнез, клинические, лабораторные изменения исключалось лимфопролиферативное заболевание. Биопсия лимфоузла шеи — убедительных данных о лимфогранулематозе не получено. Цитологическое и патогистологическое исследование биоптата: реактивная неспецифическая фолликулярная лимфаденопатия.

В иммунограмме: Т-лимфоциты CD3+ 46,2 % (N 58–85), активированные Т-лимфоциты CD3+HLA-DR+ 0,4 % (N 3–15), снижение уровня Т-супрессоров, повышение соотношения Тх/Тс 5,2 % (N 0,6–2,3), значительное повышение уровня IgG 41,4 г/л (N 7–16), снижение IgA 0,38 г/л (N 0,7–4,0). В миелограмме изменений не наблюдалось.

По результатам УЗИ внутренних органов: увеличение правой доли печени 96 мм (N до 75), ПЗР 83 мм (N до 65), селезенка 80×32 мм (N до 60), в воротах печени и селезенки определяются лимфоузлы размером до 2,5 см.

УЗИ сердца: функционирующее овальное окно.

По результатам УЗИ шейных лимфоузлов: увеличение в размере — до 3,6 см, выраженная неоднородность.

По результатам УЗИ слюнных желез: увеличение до 5×2,8 см, структура не однородная с крупными гипоехогенными участками.

КТ органов грудной и брюшной полости: гиперплазия внутригрудных и брюшных лимфоузлов.

Учитывая отрицательную динамику лабораторных анализов и стойкие изменения, выявленные в ходе инструментального исследования, ребенок был направлен для дальнейшего обследования в РНПЦ ДОГ г. Минска.

В сентябре 2012 г. девочка обследована в РНПЦ ДОГ г. Минска. По результатам обследования выставлен диагноз: «Генерализованная лимфаденопатия. Системное заболевание соединительной ткани. СКВ?».

Ребенку дважды проводилась потовая проба: в связи с малым количеством пота оценить тест невозможно. Выявлен повышенный уровень РФ — до 179 Ме/мл. Серологическое исследование крови на гельминтозы (токсокароз, трихинеллез, эхинококкоз, тениидоз), микоплазму, токсоплазму, туляремию, цитомегаловирус, вирус простого герпеса: результат отрицательный. Пересмотрена гистология лимфоузлов: фолликулярная гиперплазия, расширение синусов, инфильтрация палочкоядерными лейкоцитами. Морфологическая картина реактивной гиперплазии. Иммунологическое исследование периферической крови: Т-лимфоциты CD3+ 47,4 % (N 58–85), активированные Т-лимфоциты CD3+HLA-DR+ 1,6 % (N 3–15), Т-супрессоры/цитотоксические CD4-CD8+ 7,3 % (N 18–45), снижение уровня Т-супрессоров, повышение соотношения Тх/Тс 5,2 % (N 0,6–2,3), В-лимфоциты CD19+ 27,5 % (N 7–20), дважды негативные Т-лимфоциты CD3+CD4-CD8-TCRab 2,2 % (N до 1), функционально незрелые В-лимфоциты CD19+CD21 — 36,8 % (N до 15), IgA 0,42 г/л (N 0,7–4,0). Дополнительно определялись изогемагглютинины группы крови 0(1)+ а 1:16 (1:16–1:128), в 1:8 (1:8–1:64). Учитывая резкое снижение CD8+ Т-лимфоцитов, было выполнено определение внутриклеточной экспрессии белка ZAP-70 в CD8+ и CD4+ лимфоцитах: экспрессия не нарушена. Также дополнительно определяли экспрессию HLA A.B.C. на Т-лимфоцитах, внутриклеточное окрашивание на перфорины и гранзимы в CD8+ Т-лимфоцитах и натуральных киллерах: экспрессия не нарушена.

Консультирован в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии: исключен туберкулез.

На момент поступления в КРО состояние тяжелое за счет выраженных симптомов интоксикации. Кожа бледная, сухая, геморрагическая сыпь на нижних конечностях. Резко увеличены слюнные железы с обеих сторон, плотные, при пальпации безболезненные. Видимые слизистые сухие, губы ярко гиперемированы, трещины на губах, гипертрофия со-

сочков языка, гипертрофия небных миндалин. Затруднение дыхания через нос. Увеличение всех групп лимфоузлов до 1,5 см, плотные, безболезненные при пальпации, не спаяны между собой и окружающими тканями. В легких дыхание жесткое, проводится, хрипов нет, ЧД — 26 в мин. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке и в 5-точке, ЧСС — 102 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +3,0 см, селезенка +2,0 см. Рост 89 см, вес 13 кг.

В ходе обследования в КРО ГОДКБ выставлен диагноз: «Болезнь Шегрена, подострое течение, активность III степени. Хронический двусторонний паротит, лимфаденопатия, васкулит, гепатоспленомегалия».

Ребенку проводилось лечение: преднизолон 60 мг/сут внутривенно, далее метилпреднизолон — 6 мг/сут, дипиридамол — 0,025 г/сут, фолиевая кислота — 1 мг/сут, фенкарол.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика: снизилась СОЭ — до 25 мм/ч, увеличился уровень гемоглобина — до 115 г/л, снизился уровень общего белка — до 85 г/л. Самочувствие улучшилось. Кожа очистилась, высыпаний нет. Отмечалось значительное уменьшение периферических лимфоузлов, увлажнение слизистых; сокращение в размерах печени — до +1,5 см, селезенка не пальпируется.

Далее девочка наблюдалась амбулаторно кардиологом. В качестве базисной терапии ребенок получал медрол — 6 мг/сут. Под контролем ОАК, Б/хАК проводилось постепенное снижение дозы.

Самочувствие оставалось хорошим, состояние стабильным до августа 2013 г., в начале сентября самочувствие ухудшилось, появилась боль, ограничение движений в правом тазобедренном суставе, хромота, повышение температуры до 39 °С. Девочка госпитализирована в ДХО ГОКБ 18.09.13 г. с подозрением на острый гематогенный остеомиелит шейки правого бедра. 18.09.13 г. проведено оперативное вмешательство: остеоперфорация шейки правого бедра, гнойного отделяемого и отделяемого под давлением не было получено, были взяты исследования на бактериоскопию, посев на флору и чувствительность к антибиотикам (результаты отрицательные). Внутрикостно введен гентамицин.

В ходе обследования в ОАК: нейтрофильный лейкоцитоз — $17,4 \times 10^9 - 12,8 \times 10^9$ /л, п — 1–8 %, с — 55 %; тромбоциты — до 470×10^9 /л, СОЭ — 25–10 мм/ч. В Б/х АК: общий белок — 86,3 г/л, гамма-глобулины — 34,6 %, РФ — отр, серомукоид — 0,28, СРБ — отр, ЦИК — 406 ед.

Рентгенограмма тазобедренных суставов: в проекции шейки правого бедра отмечается разражение костной ткани.

Проведена проба Манту: реакция отрицательная, консультирована фтизиоортопедом: данных о костном туберкулезе не получено.

Консультирована областным кардиоревматологом: рекомендован перевод в КРО У «ГОДКБ» для дальнейшего лечения.

Проведено лечение: дезинтоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами, антибактериальная терапия — цефотаксим, амикацин, линкомицин; ибупрофен.

В возрасте 3 лет девочка повторно поступила на лечение в КРО У «ГОДКБ», где находилась с 11.10. по 01.11.2013 г. с диагнозом: «Болезнь Шегрена, активность II степени, хронический околоушной и подчелюстной сиалоадент, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, суставной синдром».

При поступлении состояние средней степени тяжести за счет суставного синдрома. Кожа бледная, чистая, сухая. Шейные лимфоузлы — до 1,5 см, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью. Видимые слизистые чистые. Отмечалось ограничение движений в правом тазобедренном суставе, нарушение походки, утренняя скованность, хромота. В легких дыхание везикулярное, ЧД — 24 в мин. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке и в 5-точке, ЧСС — 90 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,0 см селезенка не пальпируется. Последний год принимала медрол — $\frac{3}{4}$ таб./сут. (3 мг).

Проведено обследование: ОАК: лейкоциты — $19,2 \times 10^9 - 13,6 \times 10^9$ /л, СОЭ — 15–6 мм/ч, нормализовался уровень гемоглобина, тромбоцитов. Б/х АК: общий белок — 81,1 г/л, уровень СРБ, сергликоидов, РФ, а также другие показатели — в норме. Анализ крови на LE-клетки — отрицательный. ЦИК — 221 ед.

УЗИ слюнных желез: околоушные железы справа — 27×16 мм, слева — 26×16 мм; подчелюстные справа — 17×6 мм, слева — 18×7 мм; подъязычная — 12×4×5 мм, эхогенность — норма, эхоструктура — среднеэхогенная. УЗИ-признаки хронического околоушного и подчелюстного сиалоаденита.

УЗИ шейных лимфоузлов: определяются все группы шейных лимфоузлов овальной формы с повышенной эхогенностью ворот, расположены цепочкой — от 4×2,5 до 11×4,4 мм. Заключение: увеличение шейных лимфоузлов.

УЗИ тазобедренных суставов: без патологии.

По результатам УЗИ внутренних органов: увеличение правой доли печени — 94 мм (N до 75), ПЗР 71 мм (N до 65), селезенка — 76×28 мм (N до 60). В сравнении с предыдущими исследованиями динамика положительная.

Девочка консультирована офтальмологом, ЛОР-врачом, стоматологом, гинекологом: патологии не выявлено.

Ребенок получал лечение: усилена базисная терапия: преднизолон — 90 мг/сут в течение 3 дней в/в, далее метилпреднизолон —

8 мг/сут, метотрексат — 2,5 мг/неделю, фолиевая кислота, аспаркам.

За время пребывания в стационаре наблюдалась умеренная положительная динамика. Увеличился объем движений в правом тазобедренном суставе, однако сохраняется утренняя скованность, изменение походки. Кожа бледная, чистая. Шейные лимфоузлы — до 1,0 см, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью. Видимые слизистые чистые. В легких дыхание везикулярное, ЧД — 24 в мин. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке и в 5-точке, ЧСС — 90 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. При выписке рост 98 см, вес 13 кг.

Рекомендовано продолжить наблюдение кардиологом; продолжить лечение: медрол — 8 мг/сут не менее 3 месяцев с постепенной отменой, метотрексат — 2,5 мг/неделю (понедельник) длительно, фолиевая кислота — 1 мг/сут, препараты калия чередовать с приемом препаратов кальция. Контроль ОАК, Б/хАК 1 раз в месяц. Домашний режим на время гормональной терапии.

Рассматриваемый случай представляет интерес, учитывая частоту возникновения синдрома Шегрена у детей. Знание клинических прояв-

лений данного заболевания, вероятность раннего дебюта дают возможность своевременного назначения патогенетической терапии, которая приводит к положительному эффекту и значительно улучшает качество жизни пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Васильев, В. И. Синдром Шегрена: рук-во для врачей / В. И. Васильев, В. Г. Лихванцева, Т. Н. Сафонова. — М., 2013. — 600 с.
2. Кузьмина, Н. Н. Современный взгляд на синдром Шегрена у детей / Н. Н. Кузьмина, Д. Л. Алексеев, В. И. Васильев // Лечащий врач. — 2005. — № 6. — С. 14–15.
3. Мартусевич, Н. А. Первичный синдром Шегрена: диагностика и дифференциальная диагностика / Н. А. Мартусевич // Медицинские новости. — 2005. — № 1. — С. 7–8.
4. Voulgarelis, M. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome / M. Voulgarelis, A. G. Tzioufas // Rheumatology. — 2010. — № 6. — P. 529–537.
5. The complexity of Sjogren's syndrome: Novel aspects on pathogenesis / R. Jonsson [et al.] // Immunol. Lett. — 2011. — № 9. — P. 141.
6. Nocturne, G. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome / G. Nocturne, X. Mariette // Rheumatology. — 2013. — № 9. — P. 544–556.
7. Васильев, В. И. Избранные лекции по клинической ревматологии / В. И. Васильев, М. В. Симонова, Т. Н. Сафонова. — М.: Медицина, 2001. — С. 112–131.
8. Delaleu, N. Sjögren's syndrome / N. Delaleu, R. Jonsson, M. M. Koller // Eur. J. Oral Sci. — 2005. — № 113. — P. 101–113.
9. Клиническая ревматология: рук-во для практических врачей / под ред. В. И. Мазурова. — СПб.: Фолиант, 2001. — с. 416.
10. Васильев, В. И. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена / В. И. Васильев, Н. А. Пробатова, Н. Н. Тупицын и соавт. // Онкогематология. — 2007 — № 3. — С. 16–26.

Поступила 03.06.2014

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.31+616.313]-006.6:- 089.844(476)

МЕТОД ВНУТРИРОТОВОЙ V-ОБРАЗНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЯЗЫКА ПРИ РАКЕ С ОДНОМОМЕНТНОЙ ГЛОССОПЛАСТИКОЙ

В. В. Аничкин, В. В. Татчихин

Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Цель: разработать метод резекции языка с одномоментной глоссопластикой при раке слизистой оболочки передней трети тела языка.

Материал. В основу работы положены результаты хирургического лечения 5 пациентов с локализацией рака в передней трети тела языка. Разработан принципиально новый метод резекции передней трети тела языка. Устранение пострезекционного дефекта осуществляется слизисто-мышечными лоскутами из остатков языка с восстановлением объемной симметрии неоязыка.

Заключение. Использование для пластического замещения дефекта собственных тканей языка сводит до минимума травматизм данной операции. Сохранение иннервации и восстановление структуры определяют хороший функциональный эффект предлагаемого метода глоссопластики.

Ключевые слова: рак языка, резекция языка, дефект языка.

THE METHOD OF INTRAORAL V-SHAPED GLOSSECTOMY IN CANCER WITH SINGLE-STAGE GLOSSOPLASTY

V. V. Anichkin, V. V. Tatchikhin

Gomel Regional Clinical Oncologic Clinic

Objective: to develop a method of glossectomy with single-staged glossoplasty in cancer of the mucous membrane of the front one-third part of the tongue.

Material. The work is based on the results of surgery of five patients with localization of cancer on the front one-third of the tongue. An up-to-date method of glossectomy of the front one-third of the tongue has been developed. The post-resection defect is eliminated with musculomucosal grafts from the tongue remains with restoration of the volume symmetry of neotongue.

Conclusion. The application of the tongue tissues for plastic replacement of the defect minimizes traumatism of the surgery. The preservation of innervation and restoration of the structure ensure good functional effect of the glossoplasty method.

Key words: tongue cancer, glossectomy, tongue defect.

Введение

Злокачественные опухоли головы и шеи в структуре общей онкологической заболеваемости составляют 20–25 % [1, 2]. Рак слизистой оболочки полости рта занимает 6-е место по распространенности среди злокачественных новообразований в мире [3]. По частоте поражения из числа всех злокачественных опухолей полости рта на рак языка приходится 74 %, а в передней трети рак языка возникает в 3 % [2]. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет, а это трудоспособная группа населения [2, 4]. Результаты лучевого лечения пациентов с опухолями слизистой оболочки полости рта I–II стадии в целом сопоставимы с хирургическим и комбинированным методами [2, 4, 5]. Основным методом лечения рака языка — комбинированный. В стандартных ситуациях хирургическое вмешательство выполняется на

первом этапе [5]. Объем хирургического вмешательства зависит от локализации, распространенности, гистологической структуры первичной опухоли [2, 3].

Изучение способов хирургического лечения рака языка показало, что наиболее распространенным объемом операции является внутриротовая резекция языка [2, 3, 4]. При локализации опухоли на боковой поверхности слизистой оболочки в средней, задней трети языка широко применяется половинная резекция языка по Я. М. Брускину (1937) [2, 4, 6], когда разрез проходит по средней линии и разделяет язык на две половины (рисунок 1). При локализации опухоли в передней трети языка выполняют парциальную резекцию языка [2, 6], направленную на удаление передней части языка в виде «порции отрезанного пирога» (рисунок 2).

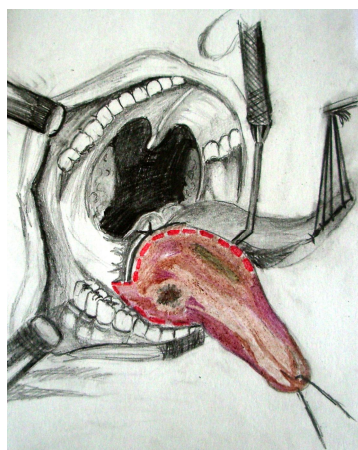


Рисунок 1 — Половинная резекция языка

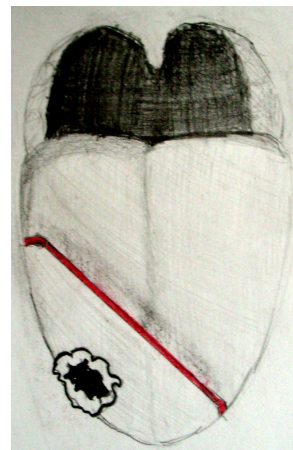


Рисунок 2 — Парциальная резекция языка

Однако резекция языка является весьма травматичной операцией, сопровождается стойкими функциональными нарушениями: жевания, речи, глотания [2, 7, 8, 9]. Одномоментное восстановление формы и функции органа, утраченного во время операции, представляется идеальным вариантом в реконструкции языка. Используемые для устранения дефектов языка транспозиция кожно-мышечного подподъязычного лоскута или трансплантация лоскута предплечья с наложением микрососудистых анастомозов не всегда оправдана. Во-первых, цвет и

фактура кожной площадки лоскута существенно отличается от рельефа слизистой оболочки полости рта. Во-вторых, с помощью этих лоскутов мускулатура неоязыка восстанавливается нефункционирующей и несокращающейся тканью. Рубцовое сморщивание и рубцовая контрактура может привести к уменьшению объема лоскута, фиксации лоскута, изменению формы неоязыка и в результате к значительному затруднению жевания, глотания, речи [2, 3, 5, 7, 8, 9].

Таким образом, актуальность проблемы хирургического лечения рака языка подтвер-

ждается необходимостью совершенствования хирургических методов.

Цель работы

Разработать метод резекции языка с одномоментной глоссопластикой у пациентов при раке слизистой оболочки передней трети тела языка.

Материалы и методы

В отделении опухолей головы и шеи (ОГШ) Гомельского областного клинического онкологического диспансера за период 2007–2013 гг. выполнено хирургическое лечение 5 пациентам (4 мужчин, 1 женщина) с локализацией рака в передней трети тела языка. У всех пациентов морфологическая структура опухоли — плоскоклеточный рак. Средний возраст пациентов составил $59,8 \pm 13,9$ года. Всем пациентам выполнялась V-образная резекция языка по одной методике.

Патент РБ № 18424 от 09.04.2014 г. «Способ резекции языка при хирургическом лечении рака передней трети тела языка», авторы: В. В. Татчихин, В. В. Аничкин, И. В. Залужский, А. В. Макарич.

Инструкция по применению МЗ РБ от 24.01.2013 №09-13/61, регистрационный № 244-1212 «Метод V-образной резекции языка при раке с одномоментной глоссопластикой», ав-

торы: д.м.н., проф. В. В. Аничкин, д.м.н., проф., член-корреспондент НАН Беларуси И. В. Залужский, В. В. Татчихин.

Группу составили 5 пациентов. У 4 пациентов распространенность первичной опухоли была: T1N0M0 I стадия — 3 пациента, T2N0M0 II стадия — 1 пациент, 1 пациент имел рецидив опухоли после лучевой терапии.

Показание к выполнению V-образной резекции языка: злокачественная опухоль у первичных пациентов соответствует стадии T1-2N0M0 или с резектабельным рецидивом (рисунок 3).

Локализация рака на слизистой оболочке передней трети языка:

1. Злокачественная опухоль на слизистой оболочке верхушки языка — 1 пациент.
2. Злокачественная опухоль на слизистой оболочке боковой или нижнебоковой поверхности передней трети тела языка — 2 пациента.
3. Злокачественная опухоль на слизистой оболочке нижней поверхности передней трети тела языка с распространением за срединную линию на противоположную сторону — 1 пациент.
4. Рецидив злокачественной опухоли на нижней поверхности слизистой оболочки передней трети тела языка с распространением на слизистую оболочку дна полости рта — 1 пациент.



Рисунок 3 — Язвенная форма рака на слизистой оболочке нижней поверхности передней трети тела языка

До операции при оценке акта глотания во внимание принимали шкалу глотания и качественный состав пищи: жидкость, мягкая, механически мягкая, волокнистая, твердая, все типы пищи (R. S. Weber, 1991).

Для изучения функции речи использовали стандартный текст, состоящий из 100 слов, в норме темп чтения составляет 140–185 слов в минуту (R. K. Wong, 2007).

Результаты и обсуждение

Хирургическое лечение выполняется в условиях тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких.

Перед началом резекции тела языка, намечают границы V-образной резекции, наклады-

вают швы-держалки через всю толщу тела языка в трех местах: на верхушке и боковых отделах тела языка в местах планируемого проведения разреза. Отступив от края локализованной в передней трети тела языка злокачественной опухоли на 1,5–2,0 см, выполняют разрез слизистой оболочки верхней поверхности тела языка поэтапно с двух сторон, под углом 30–65°. Электроножом продолжают рассечение собственных мышц языка, слизистой оболочки нижней поверхности тела языка, по направлению к срединной линии, с каждой стороны (рисунок 4).

Операцию завершают V-образной резекцией языка с опухолью в пределах здоровых тканей (рисунок 5).

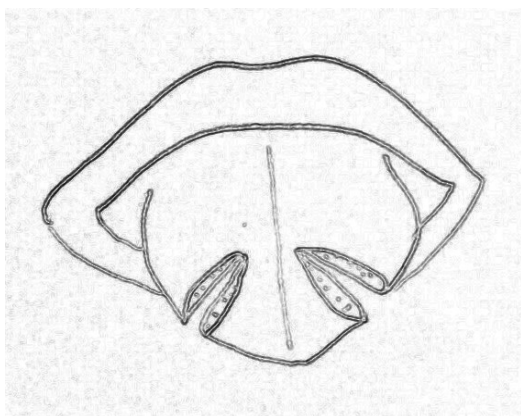


Рисунок 4 — Этап разреза слизистой оболочки по верхней поверхности тела языка

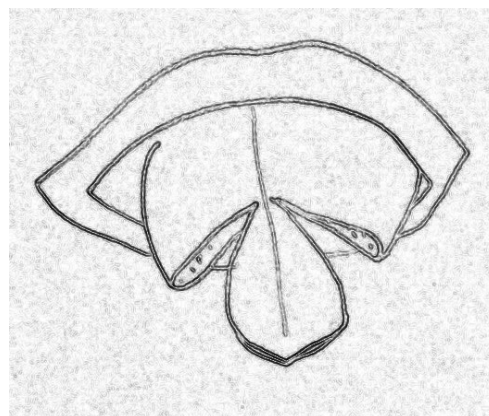


Рисунок 5 — Завершающий этап резекции языка

Таким образом, в результате радикального удаления опухоли образуется сквозной дефект в передней трети подвижной части тела языка (рисунок 6), вершина дефекта треугольной формы расположена кнутри, а основание кнаружи. Размеры дефектов 2,5 см были у четырех пациентов и 3,0 см — у 1 пациента. При выполнении интраоперационного, гистологического контроля радикальности удаления опухоли в случае констатации отсутствия опухолевого роста в краях пострезекционного дефекта приступают к его устранению местными тканями.

В дальнейшем для устранения пострезекционного дефекта использовали собственные

ткани тела языка с сохраненным в них полноценным кровоснабжением и иннервацией (слизисто-мышечные лоскуты языка с обеих сторон). Формирование лоскутов происходит из симметричных остатков части языка. С двух сторон в зону дефекта посредством перемещения в медиальном направлении, к срединной линии и послойного сшивания слизистой оболочки по верхней поверхности тела языка, собственных мышц и слизистой оболочки по нижней поверхности тела языка выполняли одномоментную глоссопластику и восстанавливали анатомическую форму передней трети (рисунок 7), подвижной части неоязыка.

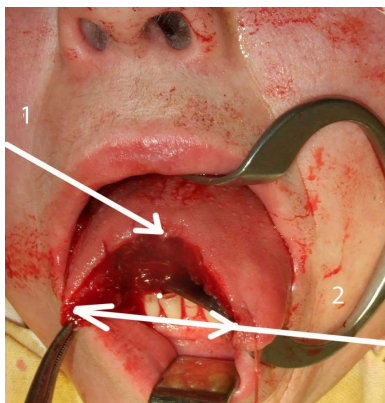


Рисунок 6 — Этап операции: пострезекционный дефект мягких тканей языка треугольной формы: 1 — вершина дефекта; 2 — основание пострезекционного дефекта

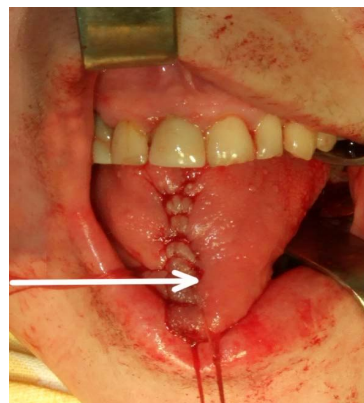


Рисунок 7 — Этап операции: восстановлена подвижная часть передней трети неоязыка (указано стрелкой)

Сохраненная иннервация не ухудшила координированную двигательную активность неоязыка. Все пациенты получали оральное питание, в первые двое суток им назначалась жидкая пища, а с 3 суток пациенты начинали принимать механически мягкую пищу. На 10–11 сутки послеоперационного периода пациенты начинали принимать твердую

пищу. Ко дню выписки на 14–16 сутки пациенты принимали все типы пищи.

До операции темп чтения составлял 125–126 слов/мин, на 15–16 сутки после хирургического лечения — 120 ± 3 слов/мин. Эстетический результат данного хирургического лечения был удовлетворительным (рисунки 8, 9).

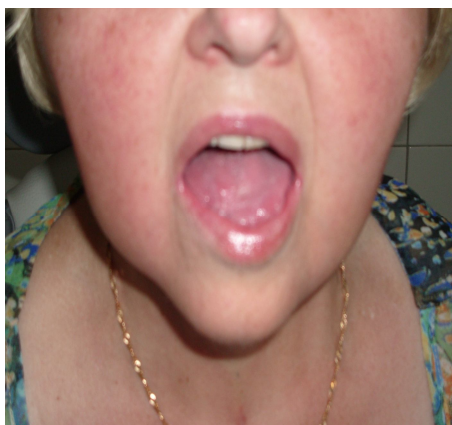


Рисунок 8 — Общий вид неоязыка через три месяца (вид спереди)



Рисунок 9 — Общий вид неоязыка через три месяца (вид сбоку)

Заключение

1. Разработанный нами метод V-образной резекции передней трети тела языка с применением интродоперационного гистологического исследования краев резекции не нарушает принципов онкологической надежности.

2. Одномоментная глоссопластика пострезекционного дефекта слизисто-мышечными лоскутами из остатков собственных тканей языка позволяет восстановить анатомическую форму передней трети неоязыка, функции речи и глотания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. — Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. — 2009. — № 3, приложение.
2. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. — М.: Медицина, 2000. — С. 144–177.

3. Shah, J. Current Concepts in Head & Neck Surgery and Oncology / J. Shah // N. N. Blochin Russian Cancer Research Centr. — Moscow, 16–18 october 2008.

4. Кицманюк, З. Д. Первично-реконструктивные операции у больных злокачественными новообразованиями ротоглотки и ретромолярной области / З. Д. Кицманюк, Е. Л. Чойнзон, В. А. Новиков // Органосохранные и реконструктивные операции в онкологии. — Материалы Всесоюзной конференции. — Томск, 1991. — С. 79–81.

5. Сукошко, О. Г. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / О. Г. Сукошко, С. А. Красный // Приказ МЗ Республики Беларусь № 258 от 11.03.2012 г. — С. 18–28.

6. Дунаевский, В. А. Предопухольные заболевания и злокачественные опухоли слизистых оболочек полости рта / В. А. Дунаевский, Ю. А. Шеломенцев. — Л.: Медицина, 1986. — С. 124–126.

7. Imai, S. Articulatory function after resection of the tongue and floor of the mouth: palatometric and perceptual evaluation / S. Imai, K. J. Michi // Speech Hear Res. — 1992. — Vol. 35(1). — P. 68–78.

8. Functional results after total or near total glossectomy with laryngeal preservation / R. S. Weber [et al.] // Arch. Otolaryngol. // Head Neck Surg. — 1991. — Vol. 117. — P. 512–517.

9. Speech outcomes in Cantonese patients after glossectomy / R. K. Wong [et al.] // Head Neck Surg. — 2007. — Vol. 29. — P. 758–764.

Поступила 04.03.2014

УДК 541.49 + 546.56

НОВЫЕ ЦЕЗИЙ-ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ СОРБЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ В РАДИОЭКОЛОГИИ. СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА МАТРИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БИНАРНЫХ ЖЕЛЕЗО-МЕДЬ ГЕКСАЦИАНОФЕРАТОВ (II)

В. А. Шумилин, Ю. М. Жученко, В. А. Игнатенко

Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины
Гомельский государственный медицинский университет

Предложен новый методический подход синтеза препаратов бинарных гексацианоферратов (II) на матрице древесного активированного угля.

Приводится анализ ИК-Фурье спектров, результатов рентгеноструктурного анализа, а также экспериментальные результаты исследований по блокированию радионуклидов цезия в модельном водно-солевом растворе. Высказано предположение о различном фазовом состоянии бинарных препаратов в зависимости от намечаемого массового гексацианоферратов (II) меди и железа в процессе синтеза.

Ключевые слова: бинарные препараты, анализ ИК-Фурье спектров, радионуклиды цезия.

NEW CAESIUM SELECTIVE SORPTION MATERIALS IN RADIOECOLOGY. SYNTHESIS, STRUCTURE AND PROPERTIES OF MATRIX PRODUCTS ON THE BASIS OF BINARY IRON-COPPER HEXACYANOFERRATES (II)

V. A. Shumilin, Y. M. Zhuchenko, V. A. Ignatenko

F. Scorina Gomel State University
Gomel State Medical University

The article offers a new methodical approach to synthesis of binary hexacyanoferrate preparations (II) on the matrix of activated charcoal. It presents the experimental results of studies of blocking of cesium radionuclides in

simulated water-salt solution. The work suggests a different phase state of binary preparations, depending on the mass ratio copper and iron hexacyanoferrates (II) in the course of synthesis.

Key words: binary preparations, analysis Fure of spectra, caesium.

Введение

Как показывает практика, в процессе эксплуатации атомных электростанций нет полной гарантии их безаварийной работы, равно как и гарантий в целостности объектов по захоронению радиоактивных отходов. Недавние события на АЭС «Фукусима-1» подтвердили, насколько серьезным в обозначенной проблеме может являться и фактор природных катастроф.

В этой связи определенную научно-практическую значимость имеют исследования, направленные на разработку новых методических и технологических подходов к синтезу отечественных блокирующих препаратов для применения в случае возникновения чрезвычайных ситуаций, связанных с загрязнением обширных территорий радионуклидами цезия.

В последнее время в исследованиях по созданию новых типов цезий-избирательных сорбционных материалов достаточно широко представлены технологические подходы к формированию матричных препаратов на основе ферроцианидов переходных металлов. В качестве матриц использовались природные алюмосиликаты [1, 2], гидроксид циркония [3], гидратированный диоксид титана [4], древесная целлюлоза [5, 6], металлосодержащие углеродные волокна [7], синтетические и искусственные полимерные материалы [8]. Несмотря на широкий ассортимент применяемых матриц, объединяющим в указанных работах является использование моно-форм активного начала в виде нормальных ферроцианидов железа, меди, никеля, кобальта или их смешанных солей с калием.

Возможность синтеза бинарных ферроцианидов, то есть препаратов, содержащих два переходных металла, была показана еще в монографии [9]. Следует отметить, что фундаментальные исследования в этом направлении проводятся в Казанском государственном технологическом университете с целью создания новых типов молекулярных ферромагнетиков [10].

Материалы и методы

В качестве матрицы в наших исследованиях был использован древесный активированный уголь с фракцией 50–100 мкм, навески которого вводили в колбу на магнитной мешалке с титрованными 0,01М растворами смеси ионов Fe^{3+} и Cu^{2+} , после чего в суспензию быстро заливали эквимолекулярное количество раствора ферроцианида лития. После разделения фаз образцы сушили при естественной влажности; маточные растворы контролировали на

отсутствие качественных реакций по соответствующим ионам. В результате были получены препараты бинарных средних ферроцианидов с массовой долей $Cu_2[Fe(CN)_6]$ в интервале 0–100 % (соответственно, 100–0 % по отношению к $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$). Кроме того, получали аналогичную группу препаратов, в которых после формирования бинарных ферроцианидов на поверхности угля в суспензию вводили раствор хлорида калия и, таким образом, проводили модифицирование.

Состав водно-солевого раствора, методика сорбционного статического контакта и определения коэффициентов распределения ионов ^{137}Cs описаны в работе [11].

Изучение морфологии и дисперсности частиц проводили на сканирующем электронном микроскопе «VEGA II» LSH фирмы TESCAN (Чехия). Токпроводимость образцов обеспечивалась нанесением покрытия на основе золота с помощью установки ионной металлизации JFC-1100 фирмы JEOL (Япония).

Для исследования применялся метод молекулярной спектроскопии в ИК-области спектра. Образцы отбирались пинцетом под микроскопом «МБС-10». Спектры получали на ИК-Фурье спектрофотометре «FTIR-8601 PC» фирмы «SHIMADZU» с алмазной кюветой «5^x beam condenser, p/n 8950 series» фирмы «Graseby sprecas» с разрешением 8 см^{-1} (аподизация Хаппа-Гензеля) после усреднения накопленных спектрограмм содержащих 64 сканирования. Спектры были записаны в диапазоне $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ при использовании DTGS-детектора.

Фазовый состав препаратов изучали методом рентгенофазового анализа с помощью дифрактометра «ДРОН 4-13». Излучение рентгеновской трубки — $CoK\alpha$; фильтр — Fe; монохроматор отсутствует; $U = 40\text{ кВ}$; $I = 25\text{ мА}$; образец не вращался. Регистрация общего спектра проводилась в интервалах углов 20° : $10,00\text{--}80,00$ с шагом $0,1^\circ$.

Результаты и их обсуждение

На рисунке 1 представлен фрагмент частицы древесного активированного угля с иммобилизованными частицами бинарного ферроцианида $nFe_4[Fe(CN)_6]_3 \times mCu_2[Fe(CN)_6]$, которые локализуются на внутренней поверхности сосудов в виде частиц размером $0,5\text{--}3\text{ мкм}$.

По результатам исследований установлено, что наиболее высокий коэффициент распределения имеют препараты с массовой долей ферроцианида меди в бинарном ферроцианиде 70–75 % ($K_d(^{137}Cs) = 10^6\text{ см}^3/\text{г}$) в

пересчете на активное начало, что значительно превосходит показатель K_d (^{137}Cs) = $3,4 \cdot 10^4$ для известного препарата «Ферро-

цин». Достаточно высокими значениями K_d обладают препараты с массовой долей ферроцианида меди 30–35 %.

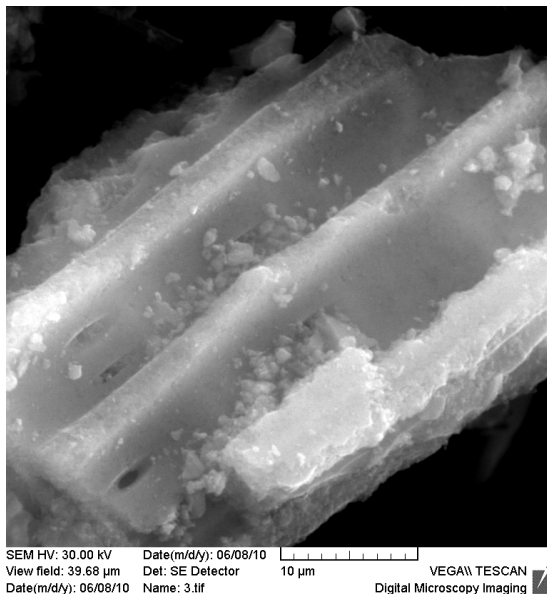


Рисунок 1 — Электронно-микроскопическое изображение фрагмента частицы древесного активированного угля с нанесенным препаратом бинарного ферроцианида

Если предположить, что в процессе синтеза формируется простая смесь ферроцианидов железа и меди, то должен соблюдаться принцип аддитивности, то есть коэффициент распределения ^{137}Cs в любой точке равен сумме вкладов компонентов в зависимости от массовой доли каждого из них. На рисунке 2 показаны

величины коэффициента нарушения аддитивности $\alpha = K_d^{\text{эксп}}/K_d^{\text{расч}}$. Полученные экспериментальные значения K_d (^{137}Cs) достоверно выше, что подтверждено результатами однофакторного дисперсионного анализа, приведенными в таблице 1 ($F_{\text{эмп.}} \gg F_{\text{крит.}}$ при уровне значимости $p \ll 0,05$).

Таблица 1 — Результаты однофакторного анализа

Источник вариации	Сумма квадратов отклонений	Число степеней свободы	Дисперсия	$F_{\text{эмп.}}$	Уровень значимости p	$F_{\text{ст}}$
Групповые	13,74	2	6,87	23,68	$4,2 \cdot 10^{-7}$	3,28
Случайные	9,58	33	0,29	—	—	—
Итого	23,32	35	—	—	—	—

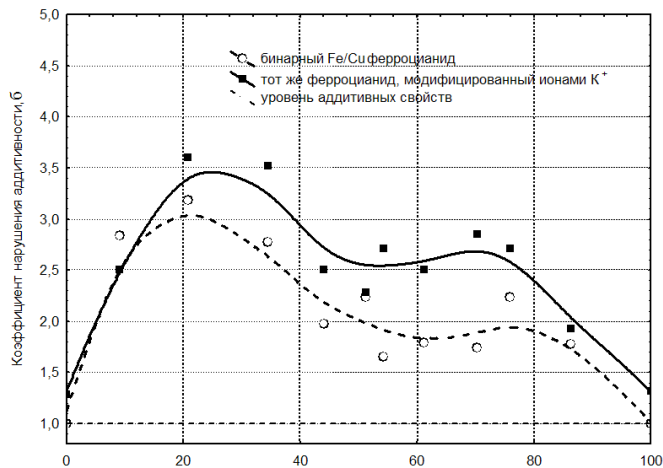


Рисунок 2 — Зависимость коэффициента нарушения аддитивности от массовой доли ферроцианида меди в бинарном ферроцианиде

Весьма важно отметить, что в области валентных колебаний нитрильной группы на ИК-Фурье спектрах образца состава $2\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot \text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ наблюдается ярко выраженный дублет 2098 и 2064 cm^{-1} . Указанный состав соответствует примерно равной массовой доле компонентов, а данные полосы поглощения характерны для чистых препаратов ферроцианидов меди и железа соответственно [9]. Именно эта область по значениям K_d (^{137}Cs) ближе всего к уровню аддитивности (рисунок 2). В препаратах, где массовая доля одного из

компонентов доминирует, полоса поглощения валентных колебаний нитрильной группы имеет несколько растянутый синглет и находится в пределах от 2090–2095 cm^{-1} , то есть расположена в промежуточной области.

Согласно результатам рентгеноструктурного анализа, пики дифракции бинарного препарата с массовой долей ферроцианида меди около 50 % (рисунок 5) представляют собой суперпозицию (наложение) пиков дифракции индивидуальных препаратов средних ферроцианидов (рисунки 3, 4).

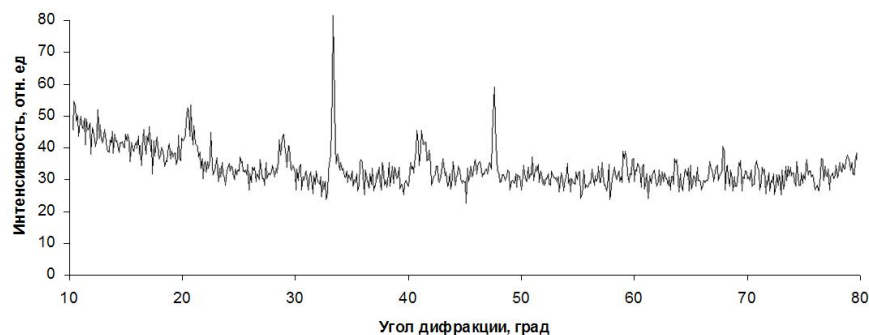


Рисунок 3 — Общий вид дифрактограммы образца $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$

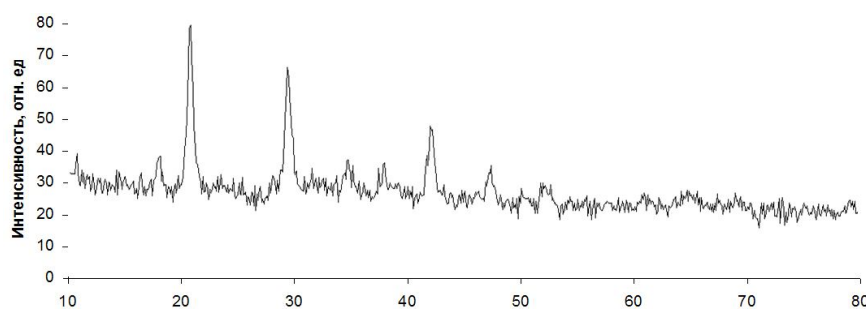


Рисунок 4 — Общий вид дифрактограммы образца $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

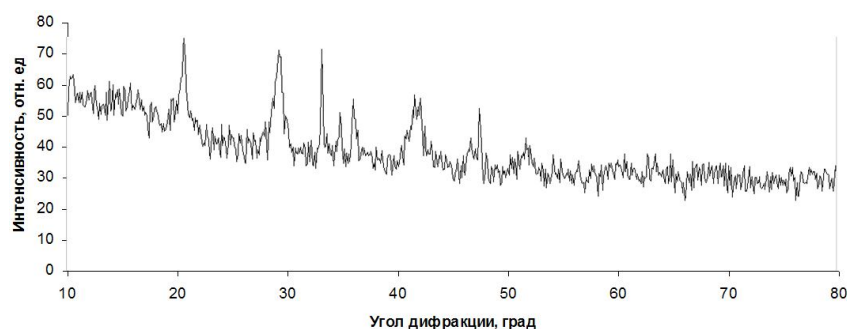


Рисунок 5 — Общий вид дифрактограммы образца $2\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot \text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$

В препаратах с доминированием одного из компонентов суперпозиция не обнаружена, а пики дифракции соответствуют компоненту с большей массовой долей со снижением интенсивности пика (степени кристалличности).

Заключение

Анализ полученных экспериментальных данных позволяет сделать следующие предпо-

ложения о характере формирования структур бинарных ферроцианидов железа и меди. Быстрый синтез из сантимолярных растворов (массовая доля препаратов в материале около 5 %) при наличии активно сорбирующей угольной матрицы могут создавать 2 эффекта. Первый — довольно высокая дисперсность частиц (0,5–3 мкм); второй — различное фазовое состояние бинар-

ных препаратов в зависимости от намечаемого массового соотношения ферроцианидов меди и железа. При доминировании какого-либо ферроцианида ($\approx 90\%$) формируется твердый раствор (рисунок 2), где для ионов калия пространство ограничено. Именно поэтому эффект за счет их ионного обмена весьма незначителен (как и в монопрепаратах).

В области с равными массовыми долями компонентов достигается состояние, близкое к полному фазовому разделению. Эта область ближе всего к линии аддитивности (рисунок 2). Однако межфазный слой имеет некоторый свободный объем, способный по стерическим факторам ускорять сорбцию гидратированных ионов ^{137}Cs или ионный обмен с калием, которому появляется пространство при модификации. Наконец, в области 70–80 % каждого из ферроцианидов реализуется состояние незавершенного фазового разделения компонентов, где скорость сорбции наибольшая ввиду формирования неравновесной (метастабильной) структуры с диффузным переходным слоем. Применительно к спинодальному распаду — это состояние между бинадалью и спинодалью. Реализация этого состояния будет еще зависеть от температуры. Вышеописанное предположение находит подтверждение в том, что модификация ионами калия не приводит к изоморфному замещению ионов железа или меди, поскольку ни в одном из синтезов модифицированных форм не наблюдались положительные качественные реакции по указанным ионам в маточных растворах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Нестеренко, В. С.* Эффективность использования синтетического углеродно-минерального сорбента при комбинированных радиационно-термических поражениях / В. С. Нестеренко, Л. Н. Рачковская, Р. С. Будагов // Эксперим. клин. фармакол. — 1995. — Т. 58, № 5. — С. 65–67.
2. *Ставицкая, С. С.* Оценка селективности сорбции ионов токсичных металлов композиционным сорбентом «Ультрасорб» и его компонентами / С. С. Ставицкая, В. В. Стрелко, Б. М. Викарчук // Эфферентная терапия. — 2001. — Т. 7, № 1. — С. 60–63.
3. *Шарыгин, Л. М.* Структура и свойства селективного к цезию гранулированного неорганического катионообменника / Л. М. Шарыгин, А. Ю. Муромский, М. Л. Калягина, // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2006. — Т. 6, Вып. 6. — С. 965–971.
4. *Воронина, А. В.* Оценка статических характеристик ферроцианидов на основе гидратированного диоксида титана марки «Термоксид-5» / А. В. Воронина, Е. В. Ноговицына, Н. Д. Бетенков // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2006. — Т. 6, Вып. 6. — С. 960–964.
5. *Ремез, В. П.* Целлюлозно-неорганические сорбенты в радиохимическом анализе. I. Перспективные сорбенты для радиохимического анализа / В. П. Ремез, В. И. Зеленин, А. Л. Смирнов // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2009. — Т. 9, Вып. 5. — С. 627–632.
6. *Ремез, В. П.* Целлюлозно-неорганические сорбенты в радиохимическом анализе. II. Синтез и свойства сорбента АНФЕЖ® / В. П. Ремез, В. И. Зеленин, А. Л. Смирнов // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2009. — Т. 9, Вып. 5. — С. 739–744.
7. *Авраменко, В. А.* Строение и свойства ферроцианидных сорбентов на основе металлосодержащих углеродных волокон / В. А. Авраменко, В. В. Железнов, Т. А. Сокольничья // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2006. — Т. 6, Вып. 6. — С. 899–904.
8. *Тиньгаева, Е. А.* Синтез и свойства органоминеральных сорбентов / Е. А. Тиньгаева, М. В. Зильберман // ЖПХ. — 2005. — Т. 78, Вып. 9. — С. 1440–1443.
9. *Тананаев, И. В.* Химия ферроцианидов / И. В. Тананаев, Г. Б. Сейфер. — М.: Наука, 1971. — 320 с.
10. *Михайлов, О. В.* Имобилизация (dd) гетероядерных гексацианоферратов (II) в желатиновой матрице / О. В. Михайлов // Известия Академии Наук (Сер. Хим.). — 2008. — Т. 57, № 1. — С. 8–17 (обзор).
11. *Корытко, О. В.* Структура и ионообменные свойства комбинированных ферроцианидов переходных металлов / О. В. Корытко, Ю. А. Пролесковский, В. А. Шумилин // Свиридовские чтения: Сборник статей. — Мн.: Изд-во БГУ, 2005. — Вып. 2. — С. 34–39.

Поступила 06.06.2014

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** 21 пункт (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» 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.