

хранения  
русъ



# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 1 (59) 2019  
(январь – март)

*Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал*

**Учредитель и издатель:**

учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет»

**Главный редактор:**

Лызиков Анатолий Николаевич

**Заместитель главного редактора:**

Шаршакова Тамара Михайловна

**Председатель редакционной  
коллегии:**

Воропаев Евгений Викторович

**Ответственный секретарь:**

Мицура Виктор Михайлович

**Адрес редакции:**

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

**Телефоны:**

заместителя главного редактора —

+375 232 35-97-00

редакционной коллегии —

+375 232 35-97-08

ответственного секретаря —

+375 232 35-97-13

**E-mail:** journal@gsmu.by

**Секретариат:** В. П. Щербина

**Редактор русского текста:** Т. А. Соколова

**Редактор английского текста:** М. В. Петренко

**Компьютерная верстка:** С. Н. Козлович

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

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

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

Подписано в печать 22.03.2019. Формат 60×841/8.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 13,25. Уч.-изд. л. 14,49.  
Тираж 150 экз. Заказ 103.

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

- Ю. И. Брель**  
Клинические аспекты нарушения энергетического баланса при физических нагрузках..... 4
- О. П. Садовская, Л. В. Дравица**  
Современный взгляд на этиологию и патогенез эндокринной офтальмопатии ..... 9

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова**  
Позиционный тест при трансвагинальном ультразвуковом исследовании у женщин с физиологическим течением беременности ..... 14
- М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, И. И. Бураков, А. В. Гончарик, Ж. А. Ибрагимова**  
Плейотропные эффекты аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: влияние на показатели оксидативного стресса ..... 20
- С. В. Толканец**  
Постадикивная ипохондрия. Клинические примеры (сообщение 2) ..... 25
- С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева**  
Влияние эрадикации микроорганизма *Helicobacter pylori* на риск развития гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных средств ..... 30
- Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин**  
Клиническая характеристика пациенток с бесплодием и иммуногистохимическая оценка экспрессии FoxP3 и CD56 в эндометрии ..... 35
- И. А. Корбут, У. С. Гармаза**  
Особенности аномальных маточных кровотечений пубертатного периода в Гомельской области ..... 40
- В. Н. Калачёв, Т. Н. Захаренкова**  
Предикторы затянувшегося второго периода родов ..... 45
- Д. А. Зиновкин**  
Роль MELF-структур, глубины инвазии и количества опухолевых эмболов как факторов прогноза выживаемости пациенток с эндометриодной аденокарциномой тела матки ..... 49
- А. А. Укла, В. П. Подпалов, А. И. Счастлиенко, С. М. Чубрик**  
Распространенность артериальной гипертензии и оценка влияния на нее факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в организованной популяции ..... 53

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

- М. Н. Курбат, Р. И. Кравчук, О. Б. Островская**  
Морфологическая оценка печени крыс при введении нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы азидотимидин ..... 61
- В. И. Петухов, В. К. Окулич, В. Ю. Земко, А. В. Корнилов, А. М. Дзядзько, К. М. Кубраков**  
Особенности формирования антибиотикорезистентности у возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний легких ..... 68
- Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров, Э. А. Надыров**  
Экспериментальная модель цирроза печени у лабораторных животных ..... 72

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

- И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова, Е. Н. Щербакова**  
Медико-социальная оценка состояния репродуктивного здоровья мужчин ..... 77
- О. А. Иванцов**  
Организация оказания медицинской помощи в отделении сосудистой хирургии прединсультных состояний и неотложной нейрохирургической помощи ..... 85
- О. А. Котова**  
Эффективность психотерапии в реабилитации пациентов с последствиями спинальной травмы ..... 89
- О. В. Тонко, Н. Д. Коломиец, О. Н. Ханенко**  
Характеристика микробной контаминации среды технологического окружения объектов питания ..... 93

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- С. А. Шут, Э. Н. Платошкин, А. Ю. Дорогокупец**  
Бессимптомное течение рака желудка ..... 100
- З. В. Грекова, Е. Г. Малаева, А. Н. Цырульникова, М. В. Чурина, С. А. Болдузева, М. Н. Меньшикова, И. А. Худяков**  
Атипичное течение инфаркта миокарда, осложненного инфарктом головного мозга ..... 103

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- В. В. Берещенко, Э. А. Надыров, А. Н. Лызиков, Д. Р. Петренёв, А. Н. Кондрачук**  
Модифицированный полипропиленовый эндопротез для герниопластики: экспериментальная оценка эффективности его применения ..... 107

## CONTENTS

## REVIEWS AND LECTURES

**Yu. I. Brel**  
The clinical aspects of energy balance disorders in physical exercise..... 4

**O. P. Sadovskaya, L. V. Dravitsa**  
Modern view on the etiology and pathogenesis of endocrine ophthalmopathy ..... 9

## CLINICAL MEDICINE

**Yu. D. Kaplan, T. N. Zakharenkova**  
The positional test in transvaginal ultrasound in women with the physiological course of pregnancy .....14

**M. V. Sholkova, E. A. Dotsenko, I. I. Burakov, A. V. Goncharik, Zh. A. Ibragimova**  
The pleiotropic effects of atorvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the influence on the indicators of oxidative stress .....20

**S. V. Tolkanets**  
Postaddictive hypochondria. Clinical cases (message 2) .....25

**S. I. Pimanov, E. V. Makarenko, E. A. Dikareva**  
The effect of eradication of the *Helicobacter pylori* microorganisms on the risk of the development of gastropathy associated with the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs .....30

**Yu. A. Lyzikova, D. A. Zinovkin**  
The clinical description of infertile female patients and immunohistochemical evaluation of FoxP3 and CD56 expression in the endometrium.....35

**I. A. Korbut, U. S. Garmaza**  
The features of pubertal abnormal uterine bleedings in Gomel region.....40

**V. N. Kalachev, T. N. Zakharenkova**  
The predictors of prolonged second stage of labor.....45

**D. A. Zinovkin**  
The roles of MELF patterns, the depth of invasion and number of tumor emboli as the predictive factors of the survival rate among patients with endometrioid adenocarcinoma of the corpus uterus.....49

**A. A. Ukla, V. P. Podpalov, A. I. Schasilivenko, S. M. Chubrik**  
Assessment of the influence of cardiovascular risk factors on the prevalence of arterial hypertension in an organized population .....53

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

**M. N. Kurbat, R. I. Kravchuk, O. B. Ostrovskaya**  
The morphological assessment of rats' liver after the introduction of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor of azidothymidine ..... 61

**V. I. Petuhov, V. K. Okulich, V. Yu. Zemko, A. V. Kornilov, A. M. Dzyadz'ko, K. M. Kubrakov**  
The features of the formation of antibiotic resistance in the causative agents of pyo-inflammatory lung diseases ..... 68

**D. A. Yevseyenko, Z. A. Dundarov, E. A. Nadyrov**  
An experimental model of liver cirrhosis in laboratory animals ..... 72

## PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

**I. A. Cheshik, T. M. Sharshakova, E. N. Shcherbakova**  
Medical and social assessment of men's reproductive health..... 77

**O. A. Ivantsov**  
Organization of medical care at the vascular surgery of pre-stroke disorders and emergency neurosurgical care ward..... 85

**O. A. Kotova**  
The effectiveness of psychotherapy in the rehabilitation of patients with consequences of spinal injury ..... 89

**O. V. Tonko, N. D. Kolomiets, O. N. Khanenko**  
The description of microbial contamination of the environment of the technological surroundings of food objects..... 93

## CLINICAL CASE

**S. A. Shut, E. N. Platoshkin, A. Yu. Dorogokupets**  
The symptom-free course of gastric cancer .....100

**Z. V. Grekova, E. G. Malaeva, A. N. Tsyurulnikova, M. V. Churina, S. A. Bolduzeva, M. N. Menshakova, I. A. Khudyakov**  
The atypical course of myocardial infarction complicated by cerebral infarction .....103

## NEW TECHNOLOGIES

**V. V. Bereschenko, E. A. Nadyrov, A. N. Lyzikov, D. R. Petrenev, A. N. Kondrachuk**  
Modified polypropylene endoprosthesis for hernia repair: experimental assessment of the efficiency of its application.....107

---

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

---

УДК 612.013.7:612.766.1

**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ  
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО БАЛАНСА ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ***Ю. И. Брель***Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

В настоящее время изучению практических и клинических аспектов влияния дефицита энергии на организм при физических нагрузках уделяется большое внимание особенно в связи с отрицательными последствиями нарушений энергетического баланса на состояние здоровья спортсменов. В обзоре литературы освещаются современные представления о нарушениях функционального состояния спортсменов, ассоциированных с неадекватным энергетическим обеспечением при интенсивных физических нагрузках.

Ключевые слова: физические нагрузки, энергетический баланс, дефицит энергии, функциональное состояние.

Nowadays a lot of attention is drawn to the study of clinical and practical aspects of the effect of energy deficiency on the organism during physical exercise, especially because of the negative consequences of energy balance disorders on sportsmen's health. This review of literature deals with the present-day notions about the functional disorders associated with inadequate energy supply during intense physical exercise in sportsmen.

Key words: physical exercise, energy balance, energy deficiency, functional state.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 4-9****The Clinical Aspects of Energy Balance Disorders in Physical Exercise****Yu. I. Brel*****Введение***

В современном спорте наблюдается значительный рост объема тренировочных и соревновательных нагрузок, близких к пределам функциональных возможностей организма. Сохранение и повышение уровня здоровья спортсмена в условиях предельной мобилизации его функциональных резервов является одной из актуальных задач спортивной медицины.

В настоящее время растет интерес к исследованию механизмов влияния дефицита энергетических субстратов в развитии нарушений функционального состояния организма спортсменов. Недостаточное энергетическое обеспечение, неадекватное расходу энергии на физические нагрузки, приводит к клинически значимым изменениям функционирования гипоталамо-гипофизарной системы регуляции, развитию эндокринных нарушений, нарушений репродуктивной функции, остеопорозу, эндотелиальной дисфункции [1, 2]. В предлагаемом обзоре литературы освещаются современные представления о нарушениях функционального состояния спортсменов, ассоциированных с неадекватным энергетическим обеспечением при интенсивных физических нагрузках.

***Относительный дефицит энергии при  
интенсивных физических нагрузках***

Активное изучение вопросов взаимосвязи изменений энергетического баланса и нарушений функционального состояния при интенсивных физических нагрузках началось вскоре после обнаружения нарушений репродуктивной функции, связанных с занятиями спортом. В конце 1970-х – начале 1980-х гг. многочисленные исследования подтвердили значительное преобладание нарушений менструального цикла у спортсменок по сравнению с женщинами, ведущими малоактивный образ жизни [1, 3]. В 1992 г. Американской ассоциацией спортивной медицины была определена «женская спортивная триада» — синдром, который включает нарушения пищевого поведения, нарушения менструального цикла и сниженную плотность минерализации костей, главным патофизиологическим механизмом которого является нарушение энергетического баланса [3]. В дальнейшем нарушения функционального состояния, связанные с энергетическим дефицитом, были выявлены также и у мужчин, занимающихся спортом [2, 4]. В апреле 2014 г. Международным олимпийским комитетом было предложено понятие синдро-

ма относительной энергетической недостаточности спортсменов, включающего нарушение многих физиологических функций, таких как интенсивность метаболизма и синтез белка, репродуктивная функция, состояние костной ткани, системы иммунитета, сердечно-сосудистой системы и психоэмоционального состояния [4]. Причиной развития клинических проявлений данного синдрома является дефицит энергии, связанный с нарушением баланса между потребляемой с пищей энергией и энергозатратами организма, и как следствие, нехватка энергии для поддержания функций организма, необходимых для оптимального здоровья и работоспособности [4, 5].

В настоящее время для оценки энергетического дефицита у спортсменов предложено понятие «количество доступной энергии», под которым понимается та часть потребленной с пищей энергии, которая остается доступной для физиологических процессов и жизнедеятельности организма после вычитания энергозатрат на физические нагрузки. Количество доступной энергии рассчитывается как количество потребленной энергии минус количество энергии, потраченной на выполнение физических упражнений/кг безжировой массы тела. Измерение количества доступной энергии позволяет более точно оценить относительный энергетический дефицит, поскольку он может наблюдаться даже в том случае, когда потребление энергии с пищей и общие энергозатраты сбалансированы [2, 5].

У молодых здоровых лиц количество доступной энергии в норме составляет 45 ккал на кг безжировой массы тела в сутки. При снижении количества потребляемой энергии и (или) увеличении физических нагрузок уменьшение данного показателя приводит к приспособительным реакциям организма, направленным на снижение энергозатрат, и ведет к разрегулировке многих гормональных, метаболических и функциональных процессов. В частности, продемонстрировано, что нарушения репродуктивной функции и процессов формирования костной ткани наблюдаются, если количество доступной энергии составляет менее 30 ккал/кг безжировой массы тела в сутки [6, 7].

Исследования частоты встречаемости нарушений энергетического баланса выявили, что состояние относительного дефицита энергии у спортсменов наблюдается преимущественно в тех видах спорта, где низкая масса тела имеет значение для спортивной результативности (бег на длинные дистанции, гимнастика, фигурное катание) либо является критерием отнесения к определенной весовой категории (бокс и др.) [4, 5]. По данным различных авторов, средняя величина количества доступной энергии в организме взрослых спортсменов

составляет от 12 до 29 ккал/кг безжировой массы тела в сутки, в некоторых видах спорта достигая критических величин (8 ккал/кг безжировой массы тела в сутки) [3, 8, 9].

Основные причины развития нарушений энергетического баланса различаются в зависимости от вида спорта. В тех, которые требуют выносливости, главную роль в развитии энергетического дефицита играет длительность тренировок, в то время как в видах спорта с меньшими энергозатратами на физические нагрузки доминируют диетические ограничения и нарушения пищевого поведения (анорексия, ограничение в пище, прием низкокалорийной пищи, слабительных, диуретиков и др.). Средняя частота встречаемости нарушений пищевого поведения, по данным различных авторов, составляет 13–20 % у женщин, занимающихся спортом, и 3–8 % у мужчин-спортсменов, однако может достигать 40 % в показательных видах спорта (гимнастика, фигурное катание) и 30 % — в видах спорта, учитывающих весовые категории [4, 10].

#### **Гормональные и метаболические нарушения при относительном дефиците энергии**

Снижение количества доступной энергии при энергетическом дефиците сопровождается изменениями метаболизма, направленными на снижение энергозатрат: уменьшение основного обмена, снижение утилизации глюкозы, запасов гликогена и синтеза белка в мышечной ткани. Это не только оказывает негативное влияние на спортивную результативность посредством снижения выносливости и уменьшения мышечной силы, но и посредством различных нейроэндокринных механизмов приводит к нарушению репродуктивной функции, структуры костной ткани и другим изменениям функционального состояния спортсменов [5, 11].

На сегодняшний день в ряде видов спорта распространены нарушения менструального цикла (первичная и вторичная аменорея, отсутствие овуляции и дефекты лютеиновой фазы) у спортсменок достигает 70 % особенно в видах спорта, где важную роль играет небольшая масса тела (фигурное катание, бег на длинные дистанции, гимнастика). Одной из ранних теорий происхождения менструальной дисфункции у спортсменок является теория изменения состава тела, согласно которой нарушения репродуктивной системы обусловлены связью метаболизма половых гормонов с жировым обменом и наступают при снижении жировой ткани в организме ниже определенного уровня (менее 22 % массы тела) [6, 12]. Однако результаты последних исследований продемонстрировали, что нарушения менструального цикла, обусловленные физической нагрузкой, выявляются у женщин с различной массой тела

и количеством жировых отложений. Применение разнообразных современных экспериментальных подходов показало, что именно дефицит энергии в организме спортсменок является ключевым фактором подавления репродуктивной функции. Показана зависимость нарушений менструального цикла от степени снижения количества доступной энергии в целом независимо от того, было ли оно обусловлено физическими нагрузками или ограничением рациона питания, либо и тем и другим [12, 13].

При изучении патофизиологических механизмов подавления репродуктивной функции на фоне дефицита энергии выявлено, что уменьшение количества доступной энергии в организме приводит к нарушениям нейромедиаторного обмена в центральной нервной системе, подавлению пульсирующей секреции гонадолиберина, что ведет к уменьшению секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и, как следствие, снижению продукции половых гормонов. Хотя специфические нейрогуморальные механизмы развития данных изменений еще не выявлены, показано, что ингибирование высвобождения гонадолиберина в основном зависит от низких концентраций гормона лептина, синтезируемого адипоцитами. Роль лептина в функционировании репродуктивной системы подтверждается рядом исследований, в которых было показано, что его концентрация коррелирует с уровнем секреции гипофизарных гормонов. Предполагается, что уровень лептина является важным индикатором энергетического дефицита, отражающим пищевой статус и калорийный баланс. В качестве дополнительных гормональных механизмов, вносящих вклад в развитие репродуктивных нарушений при физических нагрузках, рассматривается изменение секреции глюкокортикоидов и катехоламинов (при стрессовых реакциях) и увеличение концентрации грелина [6, 14].

Хотя в литературных источниках представлены преимущественно сведения о влиянии изменений энергообмена на возникновение нарушений менструальной функции у спортсменок, негативные последствия энергетического дефицита в отношении репродуктивной функции при высокоинтенсивных физических нагрузках зарегистрированы также и у мужчин, занимающихся спортом. Так, у спортсменов при тренировках на выносливость было выявлено снижение секреции гонадолиберина и лютеинизирующего гормона, уменьшение уровней тестостерона и пролактина [5, 15].

#### ***Влияние энергетического дефицита на состояние костной системы***

Несмотря на то, что умеренная двигательная активность оказывает положительное влия-

ние на состояние костной ткани, различные исследователи неоднократно сообщали о пониженной плотности костной ткани у спортсменов с нарушением энергетического баланса. По данным денситометрии распространенность остеопении у спортсменок с аменореей оценивается в диапазоне 1,4–50 % в зависимости от вида спорта [12, 16]. Снижение плотности костной ткани было выявлено также у спортсменок с нарушениями пищевого поведения и отсутствием изменений менструального цикла, а также у мужчин, занимающихся спортом [5, 17]. В отличие от других проявлений относительного дефицита энергии нарушение состояния костной ткани часто развивается незаметно для спортсмена и, вероятнее всего, является необратимым, поскольку отсутствие нормального прироста костной массы в юношеский период, как правило, в дальнейшем не может быть полностью скорректировано [7, 14]. К числу клинических последствий низкой массы костной ткани можно отнести повышенный риск усталостных переломов. Эти повреждения происходят в результате накопления микротрещин костной ткани в условиях повторяющихся механических воздействий при тренировках, когда должное заживление микротрещин не может быть реализовано при нарушении метаболизма кости. Усталостные переломы могут привести к серьезным медицинским последствиям, таким как полный перелом и неправильное сращение кости, уменьшение подвижности суставов и, как следствие, ограничение участия в спортивных состязаниях [7].

Первоначально низкая плотность костной ткани у спортсменок связывалась исключительно с гипоэстрогенизмом при менструальной дисфункции. Но в настоящее время показано, что дефицит энергии является независимым фактором, вызывающим нарушение процессов ремоделирования костей и его влияние основано на подавлении формирования костной ткани посредством снижения секреции инсулиноподобного фактора роста 1 и хроническим недостатком других гормонов, влияющих на костную ткань, таких как тироксин, инсулин, тестостерон и др. Однако взаимосвязь нарушений энергообмена при физических нагрузках и состояния костной ткани требует дальнейшего изучения с целью разработки эффективных методов восстановления нарушенной структуры костной ткани и предотвращения отдаленных медицинских последствий [4, 7].

#### ***Другие нарушения функционального состояния организма спортсменов, ассоциированные с энергетическим дефицитом***

Снижение величины доступной энергии и гормональные изменения могут вызвать многочисленные осложнения, включающие не только

нарушение репродуктивной функции и снижение плотности костной ткани, но и подавление функции иммунной системы и щитовидной железы, потерю кардиопротекторных воздействий на стенки сосудов, нарушение процессов восстановления мягких тканей, а также психоэмоциональные изменения, включая депрессию [4, 5].

Проведенные исследования продемонстрировали, что энергетический дефицит при физических нагрузках у спортсменок приводит к негативным влияниям на функцию сердечно-сосудистой системы, в частности, к изменению липидного профиля (увеличение содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности) и эндотелиальной дисфункции [18]. Так, у спортсменок с аменореей и энергетическим дефицитом было выявлено снижение периферического кровообращения и ослабление эндотелий-зависимого расширения сосудов, что уменьшает перфузию работающих мышц и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и является последствием гипоэстрогенизма, поскольку эстроген играет важную роль в стимуляции активности эндотелиальной синтазы оксида азота и последующей продукции оксида азота — важного релаксирующего фактора эндотелиального происхождения [19, 20]. У спортсменок с аменореей также наблюдается пониженная ЧСС в состоянии покоя и пониженное систолическое артериальное давление, что может свидетельствовать об изменении автономной регуляции сердечной деятельности [12].

Установлено влияние дефицита энергии на иммунную систему. Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что снижение количества доступной энергии приводит к подавлению Th1-зависимого иммунитета, обеспечивающего защиту от внутриклеточных патогенов. Так, Lancaster et al. выявили снижение относительного и абсолютного количества  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоцитов и уменьшение продукции ими IFN- $\gamma$  после интенсивной физической нагрузки и продемонстрировали, что увеличение потребления углеводов предотвращает данные изменения [21].

#### **Принципы выявления и коррекции нарушений функционального состояния, связанных с относительным дефицитом энергии у спортсменок**

Для раннего выявления признаков дефицита энергии у спортсменок на первом этапе рекомендуется использовать анкетирование, причем вопросы, включенные в анкету, должны содержать пункты, связанные с нарушениями питания, репродуктивной системы, наличием усталостных переломов в анамнезе. При выявлении лиц с высокой степенью риска энергетического дефицита рекомендуется про-

вести определение количества доступной энергии в организме, которое предполагает подсчет количества потребленной энергии с пищей и оценку расхода энергии. Стандартным критерием оценки типичного потребления калорий у спортсменов является оценка пищевого рациона за 72 часа, включая 2 рабочих дня и 1 выходной день [3]. Поскольку дефицит энергии приводит к замедлению метаболизма и уменьшению основного обмена, изолированное определение общих энергозатрат или величины основного обмена может приводить к недооценке энергетических потребностей организма спортсмена. Для определения количества доступной энергии необходимо учитывать количество безжировой массы, для оценки которой используется денситометрия или методы биоимпедансного анализа состава тела [5, 22].

Лабораторными маркерами для выявления дефицита энергии являются снижение концентрации трийодтиронина, инсулина и лептина и увеличение концентрации кортизола. При наличии клинических признаков нарушения репродуктивной системы рекомендуется определение концентрации фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и половых гормонов. Наиболее доступным и простым лабораторным методом оценки дефицита энергии является определение концентрации кетоновых тел в сыворотке крови и моче. Показано, что кетоновые тела в моче выявляются при уменьшении количества доступной энергии до уровня ниже 30 ккал/кг безжировой массы тела в сутки и их количество коррелирует со степенью дефицита энергии [22, 23].

Оценку плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии рекомендуется проводить при наличии других признаков дефицита энергии, особенно спортсменкам с менструальной дисфункцией или при наличии усталостных переломов в анамнезе [23].

Принципы коррекции нарушений функционального состояния, связанных с дефицитом энергообеспечения, включают как нефармакологические способы, так и применение лекарственной терапии. В первую очередь рекомендуется сокращение объема тренировочных занятий и увеличение энергетической ценности рациона питания. Поскольку ощущение аппетита у спортсменов часто бывает нарушено, система питания должна определяться в большей степени дисциплинарными методами, чем аппетитом. Как правило, набор веса на 2–3 % или уменьшение физических нагрузок по продолжительности или интенсивности на 10 % приводит к восстановлению репродуктивной функции и к прогрессирующему увеличению плотности костной ткани примерно на 5 % в год [3, 6].

При отсутствии эффекта от нефармакологических методов лечения спортсменкам старше 16 лет, у которых имеется постоянная первичная или вторичная аменорея и снижение плотности костной ткани, рекомендуется применение гормональной заместительной терапии с использованием оральных контрацептивных препаратов. Для улучшения минерализации костной ткани необходимым также является адекватное потребление кальция (1000–1300 мг/сутки) и витамина D (600–1000 МЕ/сутки) [3]. Проводятся исследования о возможности применения для восстановления структуры костной ткани рекомбинантного человеческого инсулиноподобного фактора роста 1 и рекомбинантного человеческого лептина, долгосрочные эффекты применения которых еще не установлены окончательно [7, 23].

### Заключение

Относительный дефицит энергетических субстратов при физических нагрузках является распространенным синдромом и включает нарушение таких физиологических функций, как интенсивность метаболизма, синтез белка, репродуктивная функция, состояние костной ткани, системы иммунитета, сердечно-сосудистой системы. Одним из главных патофизиологических механизмов развития данных изменений функционального состояния спортсменов является нарушение энергетического баланса и дефицит энергии, доступной для физиологических процессов и жизнедеятельности организма после расхода значительной части потребленной с пищей энергии на выполнение физических нагрузок.

Состояние энергетического дефицита приводит к снижению спортивной результативности вследствие изменений метаболизма, снижению запасов гликогена, синтеза белка, последующему снижению выносливости и мышечной силы, а также по причине большей подверженности скелетно-мышечным повреждениям и инфекционным заболеваниям.

Патофизиологические изменения при дефиците энергии ассоциированы с серьезными медицинскими последствиями, особенно в отношении состояния костной ткани, что обуславливает необходимость их раннего выявления и профилактики. Проблема соответствующей стратегии лечения сниженной плотности костной ткани у спортсменов все еще остается нерешенной. Своевременная диагностика и коррекция состояния относительного дефицита энергии у спортсменов предполагает мультидисциплинарный подход к данной патологии, включающий спортивную медицину, диетологию, наблюдение за психическим здоровьем, физиотерапию, тренировочный и образовательный процесс. Повышение информирован-

ности спортсменов и тренеров о признаках и последствиях нарушений энергетического баланса позволит обеспечить эффективную профилактику развития отдаленных клинических последствий. Актуальным также является разработка практических рекомендаций по оптимальному сочетанию количества потребленной энергии и энергозатрат в конкретных видах спорта с целью обеспечения высокой спортивной результативности при отсутствии негативных последствий для здоровья спортсменов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Уилмор ДжХ, Костилл ДЛ. Физиология спорта и двигательной активности. Киев, Украина: Олимпийская литература; 1997. 504 с.
2. Loucks AB, Kiens B, Wright HH. Energy availability in athletes. *Journal of Sports Sciences*. 2011;29(1):7-15. doi: 10.1080/02640414.2011.588958.
3. Javed A, Tebben PJ, Fischer PR, Lteif AN. Female Athlete Triad and Its Components: Toward Improved Screening and Management. *Mayo Clin Proc*. 2013 Sep;88(9):996-1009. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.07.001.
4. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, Meyer N, Sherman R, Steffen K, Budgett R, Ljungqvist A. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad—Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med*. 2014 Apr;48(7):491-7. doi: 10.1136/bjsports-2014-093502.
5. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, Meyer N, Sherman R, Steffen K, Budgett R, Ljungqvist A. Authors' 2015 additions to the IOC consensus statement: Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) *Br J Sports Med*. 2015 Apr;49(7):417-20. doi: 10.1136/bjsports-2014-094371.
6. Marquez S, Molinero O. Energy availability, menstrual dysfunction and bone health in sports; an overview of the female athlete triad. *Nutr Hosp*. 2013 Jul-Aug;28(4):1010-7. doi: 10.3305/nh.2013.28.4.6542.
7. Mallinson RJ, De Souza MJ. Current perspectives on the etiology and manifestation of the "silent" component of the Female Athlete Triad. *Int J Womens Health*. 2014 May 3;6:451-67. doi: 10.2147/IJWH.S38603.
8. Loucks AB. Low energy availability in the marathon and other endurance sports. *Sports Med*. 2007;37(4-5):348-52. doi: 10.2165/00007256-200737040-00019.
9. Vogt S, Heinrich L, Schumacher YO, Grosshauser M, Blum A, König D, Berg A, Schmid A. Energy intake and energy expenditure of elite cyclists during pre-season training. *Int J Sports Med*. 2005 Oct;26(8):701-6. doi: 10.1055/s-2004-830438.
10. Coelho GM, Gomes AI, Ribeiro BG, Soares Ede A. Prevention of eating disorders in female athletes. *Open Access J Sports Med*. 2014 May 12;5:105-13. doi: 10.2147/OAJSM.S36528.
11. Солодков АС, Сологуб ЕБ. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная. Москва, РФ: Олимпия Пресс; 2005. 528 с.
12. Кремер УДж, Рогол А.Д. Эндокринная система, спорт и двигательная активность. Киев, Украина: Олимпийская литература; 2008. 600 с.
13. Loucks AB, Verdun M, Heath EM. Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol*. 1998 Jan;84(1):37-46. doi: 10.1152/jappl.1998.84.1.37.
14. Thein-Nissenbaum J. Long term consequences of the female athlete triad. *Maturitas*. 2013 Jun;75(2):107-12. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.010.
15. De Souza MJ, Miller BE. The effect of endurance training on reproductive function in male runners. A "volume threshold" hypothesis. *Sports Med*. 1997 Jun;23(6):357-74. doi: 10.2165/00007256-199723060-00003.
16. Ackerman KE, Putman M, Guereca G, Taylor AP, Pierce L, Herzog DB, Klibanski A, Bouxsein M, Misra M. Cortical microstructure and estimated bone strength in young amenorrheic athletes, eumenorrheic athletes and non-athletes. *Bone*. 2012 Oct;51(4):680-7. doi: 10.1016/j.bone.2012.07.019.
17. Vandenput L, Ohlsson C. Sex steroid metabolism in the regulation of bone health in men / *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Aug;121(3-5):582-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.067.



18. Rickenlund A, Eriksson MJ, Schenck-Gustafsson K, Hirschberg AL. Amenorrhea in female athletes is associated with endothelial dysfunction and unfavorable lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1354-9. doi: 10.1210/jc.2004-1286.
19. Hoch AZ1, Papanek P, Szabo A, Widlansky ME, Schimke JE, Gutterman DD. Association between the female athlete triad and endothelial dysfunction in dancers. *Clin J Sport Med.* 2011 Mar;21(2):119-25. doi: 10.1097/JSM.0b013e3182042a9a.
20. Soleimany G1, Dadgostar H, Lotfian S, Moradi-Lakeh M, Dadgostar E, Movaseghi S. Bone mineral changes and cardiovascular effects among female athletes with chronic menstrual dysfunction. *Asian J Sports Med.* 2012 Mar;3(1):53-8.
21. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale PT, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, Gleeson M. Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans. *J Appl Physiol.* 2005 Feb;98(2):565-71. doi: 10.1152/jappphysiol.00754.2004.
22. Loucks AB. Energy balance and body composition in sports and exercise. *J Sports Sci.* 2004 Jan;22(1):1-14. doi:10.1080/0264041031000140518.
23. De Souza MG, Williams NI. Physiological aspects and clinical sequelae of energy deficiency and hypoestrogenism in exercising women. *Hum Reprod Update.* 2004 Sep-Oct;10(5):433-48. doi: 10.1093/humupd/dmh033.
9. Vogt S, Heinrich L, Schumacher YO, Grosshauser M, Blum A, König D, Berg A, Schmid A. Energy intake and energy expenditure of elite cyclists during preseason training. *Int J Sports Med.* 2005 Oct;26(8):701-6. doi: 10.1055/s-2004-830438.
10. Coelho GM, Gomes AI, Ribeiro BG, Soares Ede A. Prevention of eating disorders in female athletes. *Open Access J Sports Med.* 2014 May 12;5:105-13. doi: 10.2147/OAJSM.S36528.
11. Solodkov AS, Sologub EB. Fiziologiya cheloveka. Obshchaya. Sportivnaya. Vozrastnaya. Moskva, RF: Olimpiya Press; 2005. 528 p.
12. Kremer UDzh, Rogol A.D Endokrinnaya sistema, sport i dvigatel'naya aktivnost. Kiev, Ukraina: Olimpiyskaya literatura; 2008. 600 p.
13. Loucks AB, Verdun M, Heath EM. Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol.* 1998 Jan;84(1):37-46. doi: 10.1152/jappl.1998.84.1.37.
14. Thein-Nissenbaum J. Long term consequences of the female athlete triad. *Maturitas.* 2013 Jun;75(2):107-12. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.010.
15. De Souza MJ, Miller BE. The effect of endurance training on reproductive function in male runners. A "volume threshold" hypothesis. *Sports Med.* 1997 Jun;23(6):357-74. doi: 10.2165/00007256-199723060-00003.
16. Ackerman KE, Putman M, Guereca G, Taylor AP, Pierce L, Herzog DB, Klibanski A, Bouxsein M, Misra M. Cortical microstructure and estimated bone strength in young amenorrheic athletes, eumenorrheic athletes and non-athletes. *Bone.* 2012 Oct;51(4):680-7. doi: 10.1016/j.bone.2012.07.019.
17. Vandenput L, Ohlsson C. Sex steroid metabolism in the regulation of bone health in men / *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Aug;121(3-5):582-8. doi: 10.1016/j.jsmb.2010.03.067.
18. Rickenlund A, Eriksson MJ, Schenck-Gustafsson K, Hirschberg AL. Amenorrhea in female athletes is associated with endothelial dysfunction and unfavorable lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1354-9. doi: 10.1210/jc.2004-1286.
19. Hoch AZ1, Papanek P, Szabo A, Widlansky ME, Schimke JE, Gutterman DD. Association between the female athlete triad and endothelial dysfunction in dancers. *Clin J Sport Med.* 2011 Mar;21(2):119-25. doi: 10.1097/JSM.0b013e3182042a9a.
20. Soleimany G1, Dadgostar H, Lotfian S, Moradi-Lakeh M, Dadgostar E, Movaseghi S. Bone mineral changes and cardiovascular effects among female athletes with chronic menstrual dysfunction. *Asian J Sports Med.* 2012 Mar;3(1):53-8.
21. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale PT, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, Gleeson M. Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans. *J Appl Physiol.* 2005 Feb;98(2):565-71. doi: 10.1152/jappphysiol.00754.2004.
22. Loucks A.B. Energy balance and body composition in sports and exercise. *J Sports Sci.* 2004 Jan;22(1):1-14. doi:10.1080/0264041031000140518.
23. De Souza MG, Williams NI. Physiological aspects and clinical sequelae of energy deficiency and hypoestrogenism in exercising women. *Hum Reprod Update.* 2004 Sep-Oct;10(5):433-48. doi: 10.1093/humupd/dmh033.

## REFERENCES

1. Uilmor DzhH, Kostill DL. Fiziologiya sporta i dvigatel'noy aktivnosti. Kiev, Ukraina: Olimpiyskaya literatura; 1997. 504 p.
2. Loucks AB, Kiens B, Wright HH. Energy availability in athletes. *Journal of Sports Sciences.* 2011;29(1):7-15. doi: 10.1080/02640414.2011.588958.
3. Javed A, Tebben PJ, Fischer PR, Lteif AN. Female Athlete Triad and Its Components: Toward Improved Screening and Management. *Mayo Clin Proc.* 2013 Sep;88(9):996-1009. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.07.001.
4. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, Meyer N, Sherman R, Steffen K, Budgett R, Ljungqvist A. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad—Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med.* 2014 Apr;48(7):491-7. doi: 10.1136/bjsports-2014-093502.
5. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, Meyer N, Sherman R, Steffen K, Budgett R, Ljungqvist A. Authors' 2015 additions to the IOC consensus statement: Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) *Br J Sports Med.* 2015 Apr;49(7):417-20. doi: 10.1136/bjsports-2014-094371.
6. Marquez S, Molinero O. Energy availability, menstrual dysfunction and bone health in sports; an overview of the female athlete triad. *Nutr Hosp.* 2013 Jul-Aug;28(4):1010-7. doi: 10.3305/nh.2013.28.4.6542.
7. Mallinson RJ, De Souza MJ. Current perspectives on the etiology and manifestation of the "silent" component of the Female Athlete Triad. *Int J Womens Health.* 2014 May 3;6:451-67. doi: 10.2147/IJWH.S38603.
8. Loucks AB. Low energy availability in the marathon and other endurance sports. *Sports Med.* 2007;37(4-5):348-52. doi: 10.2165/00007256-200737040-00019.

Поступила 12.05.2015

УДК 617.7-007.57:616.44]-02-092

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

О. П. Садовская, Л. В. Дравица

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

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — аутоиммунная прогрессирующая патология, в большинстве случаев протекающая на фоне болезни Грейвса (БГ), реже — при аутоиммунном тиреоидите и при эутиреозе без признаков заболевания щитовидной железы. Несмотря на наличие доказанной взаимосвязи между патологией щитовидной железы и ЭОП, механизмы патогенеза изучены недостаточно. В статье освещены современные теории этиопатогенеза, генетической предрасположенности к развитию ЭОП, факторы риска, особенности клинического течения и основные осложнения данной патологии. ЭОП может стать причиной значительного снижения остроты зрения, утраты профессиональной трудоспособности и инвалидности, по-

этому только междисциплинарный подход, своевременная диагностика и лечение позволят избежать осложнений и сохранить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, компрессионно-ишемическая оптико-нейропатия, глаукома.

Endocrine ophthalmopathy (EOP) is an autoimmune progressing pathology, which in most cases is associated with Graves' disease (GD), but also occurs in patients with autoimmune thyroiditis and euthyroidism without symptoms of thyroid disease. Despite the existence of the proven interconnection between thyroid pathology and EOP, the mechanisms of its pathogenesis have not been studied completely. The article covers the modern theories of etiology and pathogenesis, genetic predisposition to the development of EOP, the risk factors, features of the clinical course and major complications of this pathology. EOP may cause significant loss of visual acuity and lead to disability, so only the multidisciplinary approach, timely diagnosis and treatment may prevent the complications and preserve the quality of life of patients.

**Key words:** endocrine ophthalmopathy, Graves' disease, compression ischemic optic neuropathy, glaucoma.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 9-14**

**Modern View on the Etiology and Pathogenesis of Endocrine Ophthalmopathy**

**O. P. Sadovskaya, L. V. Dravitsa**

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) (МКБ 10 — H 06.2) — аутоиммунный воспалительный процесс, характеризующийся первичным поражением экстраокулярных тканей (глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки (РБК)) с последующим вовлечением в патологический процесс структур глаза и нередко сопровождающийся повышением уровня внутриглазного давления (ВГД) [7, 8]. Согласно современным исследованиям ЭОП — патология, которая развивается в результате сочетания эндогенных, генетических и экологических факторов.

Заболевание первоначально известно как «экзофтальмический зоб», оно описано еще Аристотелем и Авиценной. Занимаясь изучением этой патологии, К. Н. Perry, R. J. Graves, C. A von Basedov опубликовали клинические случаи сочетания симптомов диффузного зоба и протрузии глаз, а также выдвинули первые гипотезы причин развития патологических изменений в орбите [7]. R. J. Graves принадлежит инициатива введения термина «эндокринная офтальмопатия», с точки зрения А. Ф. Бровкиной, этот термин отражает все те патологические изменения, которые могут возникать в мягких тканях орбиты и глаза на фоне нарушенной функции щитовидной железы [7]. Во взглядах на терминологию и в настоящее время нет единого мнения, поэтому в литературных источниках встречается множество синонимов данной патологии: аутоиммунная офтальмопатия, офтальмопатия Грейвса, орбитопатия Грейвса, тиреоид-ассоциированная орбитопатия, офтальмопатия Грейвса-Базедова, тиреоидный экзофтальм, отечный экзофтальм, злокачественный экзофтальм, нейродистрофический экзофтальм, инфильтративная офтальмопатия, эутиреоидная офтальмопатия, дистиреоидная офтальмопатия, эндокринная офтальмопатия, конгестивная офтальмопатия и др. [7].

В 80 % случаев ЭОП развивается при диффузном токсическом зобе (ДТЗ), из них в 40 % случаев ЭОП манифестирует за несколько месяцев до проявления клинических симптомов поражения щитовидной железы [1, 2]. В 10 % случаев диагностируется при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) и гипотиреозе. Тяжесть течения и симптоматика ЭОП на фоне АИТ более выражены, чем у пациентов при ДТЗ [1, 3]. В 10–15 % случаев проявляется без признаков заболевания щитовидной железы (эутиреоидная болезнь Грейвса). Данная группа пациентов в 50 % случаев в течение последующих 18 месяцев находится в группе риска по развитию гипертиреоза [10].

В настоящее время продолжается изучение причин и механизмов развития ЭОП. Доказано наличие перекрестно-реагирующих комплексов антиген-антитело общих для щитовидной железы и экстраокулярных тканей, запускающих каскад аутоиммунных реакций в орбитальных тканях [1, 4, 10]. Основную роль в механизме активации аутоантител отводится тиреотропин-рецепторному антигену (TSHR) [11]. Согласно исследованиям М.Ю. Свириденко (2011), повышенный уровень антител к рецептору ТТГ является фактором риска прогрессирования и маркером прогнозирования клинического исхода заболевания [12]. Тем не менее ЭОП может развиваться при отсутствии аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (TSHR) и клинических проявлений болезни Грейвса (эутиреоидная форма). Повидимому, лежащий в основе ЭОП механизм патогенеза намного сложнее. Данный вопрос заставил многих исследователей рассмотреть ЭОП с позиции генетической предрасположенности и восприимчивости различных генов или групп генов к аутоиммунным атакам [13, 9]. Согласно публикациям Jacobson, Tomer,

большинство генов, влияющих на развитие ЭОП, являются частью иммунной системы, к ним относятся сигнальные рецепторы, молекулы и пептиды [14]. На данный момент исследовано и доказано участие в патогенезе ЭОП следующих иммуномодулирующих генов: человеческий лейкоцитарный антиген HLA DR3, HLA-B8, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген (CTLA-4), интерлейкин-1 (IL-1), рецептор IL-23, CD40, белковая тирозинфосфатаза, PTPN22, бета-рецептор Т-клеток, фактор некроза опухолей бета (TNF beta) и представители семейства цитокинов (трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ , FGF-2, VEGF-A)) [13, 15]. Также рассматривается влияние группы антигенов системы тканевой совместимости (HLA) на предрасположенность к развитию ЭОП, тяжесть течения и склонность к адипогенезу [1, 13, 14]. Установлено, что ЭОП встречается чаще у пациентов с гаплотипами HLA-B8, DR3, и DQA\*0501; тогда как гаплотип HLA-DR B1\*07 наоборот препятствует развитию данной патологии [1, 13, 14]. Akaishi et al. в 2008 г. опубликовали исследования, согласно которым поражение экстраокулярных мышц чаще связано с аллелем 16 HLA-DRB1 и реже встречается с аллелем 03 HLA-DRB1 [14]. Также проводятся исследования генов, кодирующих тиреотропный рецептор, которые обнаружены не только в экстраокулярных тканях, но и на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов хориоидеи и зрительного нерва, обуславливающих участие в сложных механизмах нейрогуморальной регуляции [13, 16].

Установлено участие в регуляции адипогенеза факторов транскрипции Forkhead (FOXOs) [9]. При блоке данного фактора ингибитором FOXO AS1842856 или его активации гидрохлорид трифторперазином обнаружено, что увеличение количества факторов транскрипции приводит к подавлению адипогенеза в орбите.

Таким образом, все проводимые исследования в настоящее время доказывают наличие сложной генетической основы и сочетанного влияния негенетических факторов, которые и обуславливают полиморфизм и тяжесть течения ЭОП.

Первичным звеном в иммунопатогенезе ЭОП являются активированные В- и Т-лимфоциты, запускающие каскад аутоиммунных реакций. Активированные Т-лимфоциты подтипа Th17 (данный подтип обнаружен также при таких аутоиммунных заболеваниях, как рассеянный склероз, артрит и псориаз) мигрируют в орбиту и продуцируют цитокины (IL-23R). Подтип Т-лимфоцитов Th17, в свою очередь, стимулируют В-лимфоциты в орбите к продукции аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (р-ТТГ (TSH-R)) и рецептору инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-IR), экс-

прессируемых на поверхности орбитальных фибробластов [13, 21]. Рецепторы ТТГ присутствуют на орбитальных фибробластах в норме, но иммунореактивный ответ проявляется только при ЭОП [13]. В отличие от р-ТТГ увеличение плотности и активация рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-IR) на поверхности орбитальных фибробластов наблюдается при повышении уровня иммуноглобулина класса G (Ig G) в сыворотке крови [12, 17]. Поэтому наличие данных рецепторов (IGF-IR) можно рассматривать как еще один важный аутоантиген при ЭОП, активация которого вызывает дополнительную Т-клеточную хемотракцию.

Согласно многим исследованиям, основную роль в патогенезе ЭОП отводят орбитальным фибробластам, функция которых нарушается в ответ на аутоиммунное воспаление. Участвуя в каскаде аутоиммунных реакций в ответ на стимуляцию аутоантителами, они начинают продуцировать цитокины, такие как IL-16, RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) и human interferon-inducible protein 10 (IP-10 or CXCL10), которые способствуют миграции в орбитальные ткани ещё большего количества Т-лимфоцитов [14]. Цитокины, в свою очередь, способствуют активации орбитальных фибробластов, стимулируя их к синтезу гиалуроновой кислоты и адипогенезу [1]. Выделено две гетерогенные популяции орбитальных фибробластов, которые дифференцируются по наличию клеточных поверхностных маркеров (Thy-1+ или Thy-1-) [14]. Популяция Thy-1- дифференцируется в зрелые жировые клетки, способствуя избыточному адипогенезу в орбите. Thy-1+ фибробласты под воздействием трансформирующего ростового фактора бета (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) дифференцируются в миофибробласты с высоким содержанием актина, коллагена типа 1 и фибронектина [12, 14]. Таким образом, орбитальные фибробласты играют важную роль не только в раннем воспалительном процессе орбиты, но и являются основным субстратом тканевого ремоделирования с развитием фиброза экстраокулярных мышц [7, 14].

При гистологическом исследовании биоптатов экстраокулярных мышц в активную фазу заболевания обнаружена фокальная или диффузная инфильтрация межфибриллярных пространств лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками, а также скопление гиалуроновой кислоты [7]. Это основная причина отёка и увеличения размера глазодвигательных мышц. При длительном течении на более поздних стадиях ЭОП обнаружено замещение мононуклеарных воспалительных клеток на коллагеновые волокна, что приводит к нарушению

сократительной способности мышцы и развитию рестириктивной миопатии [7].

Эти особенности течения аутоиммунного воспалительного процесса лежат в основе разнообразия симптомов и клинических форм ЭОП.

В настоящее время достаточно изучены факторы риска развития и прогрессирования ЭОП.

Установлено, что ЭОП развивается чаще у женщин, по данным А. Ф. Бровкиной — до 75 % случаев [7]. Однако при сравнительном анализе по степени тяжести выявлено, что для мужчин характерно увеличение частоты встречаемости при средне-тяжелом и тяжелом течении (3,2:1 и 1,4:1 соответственно) [4, 5]. Установлено два возрастных пика заболеваемости, имеющих гендерные различия: для женщин 40–44 года и 60–64 года, а для мужчин 45–49 лет и 65–69 лет [10]. В последнее время появляется все больше публикаций о случаях ЭОП в педиатрической практике, свидетельствующих об «омоложении» данной патологии. С. В. Саакян с соавторами (2014) отмечает, что заболевания ЩЖ занимают ведущее место в структуре эндокринной патологии у детей и подростков [20]. Это может являться основной причиной роста ЭОП среди детей. Согласно их исследованию, частота встречаемости ЭОП при соотношении взрослого и детского контингента составила 1:0,008; частота активной стадии ЭОП не различалась среди взрослых и детей, также среди детей выявлены симптомы оптической нейропатии [20]. W. Chan et al. (2002) провели анализ заболеваемости ЭОП среди пациентов эндокринологической педиатрической клиники (paediatric endocrine clinic of the Prince of Wales Hospital, Hong Kong) [14]. Положительные симптомы ЭОП присутствовали у 62,7 % пациентов, однако ни у одного из пациентов не было выявлено значительного отека глазодвигательных мышц и тяжелой формы компрессионно-ишемической оптико-нейропатии. Также был установлен положительный семейный анамнез болезни Грейвса в 19,3 % случаев, что подтверждает теорию наследственной предрасположенности к ЭОП.

Этническая принадлежность. Впервые Tellez et al. (1992) выявили, что риск развития ЭОП среди европейской популяции выше в 6,4 раза в сравнении с азиатской [6]. Однако данный вопрос остается спорным, так как необходимо учитывать влияние смежных факторов, таких как распространенность курения, экология и различие норм протрузии глазных яблок по данным экзофтальмометрии при сравнении каждой из популяций.

Курение — сильный модифицирующий фактор риска развития и прогрессирования ЭОП (отношение шансов (ОШ) от 5 до 8,9) [7, 9, 14]. Курение утяжеляет течение не только в дебюте ЭОП, но и снижает эффективность

глюкокортикостероидной (ГКС) терапии, облучения орбит и лечение анти tireоидными препаратами, а также увеличивает риск прогрессирования после радиоiodтерапии [14, 19]. Риск развития ЭОП увеличивается пропорционально количеству выкуренных сигарет в день [16]. Поэтому всех пациентов необходимо информировать о рисках развития и течения ЭОП, связанных с активным и пассивным курением. При проведении опроса в европейских странах Krassas et al. (2015) определили, что высокий риск развития ЭОП (52 %) выявлен у детей младше 10 лет в странах, где распространенность курения превышает 25 %. Напротив, в странах с низким распространением курения доля ЭОП среди детей не превышает 19 %.

Отмечена зависимость течения ЭОП при лечении заболеваний щитовидной железы радиоiodтерапией (РЙТ). Имеется множество современных публикаций, описывающих развитие и ухудшение течения ЭОП в 15–47,7 % случаев после применения  $^{131}\text{I}$  [7, 10, 14]. Объясняется это радиационным повреждением тиреоцитов, высвобождением тиреоидных антигенов и дополнительной активацией аутоиммунных реакций в орбите. Согласно принятому консенсусу Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO) в 2008 году, всем пациентам с признаками активности и находящимся в группе риска развития ЭОП рекомендуется проведение курса ГКС перорально (в расчете 0,3–0,5 мг преднизона/кг массы тела) ежедневно длительностью от 1 до 3 месяцев [10].

Некомпенсированный уровень гормонов щитовидной железы также является доказанным фактором, усугубляющим течение ЭОП. Prummel et al. (2016) сравнили течение ЭОП среди двух групп пациентов с дисфункцией щитовидной железы, находящихся в клиническом гипер- и гипотиреозе и эутиреозе. В результате проведенного исследования было обнаружено, что пациенты первой группы имели более высокий риск развития тяжелой формы ЭОП (ОШ-2,8) [9, 10]. Также ухудшает течение ЭОП медикаментозно индуцированный гипотиреоз и тиреотоксикоз при проведении РЙТ [9, 10, 16]. Поэтому в клинической практике необходимо активное участие эндокринолога для своевременной диагностики и лечения дисфункций щитовидной железы.

К факторам риска развития ЭОП у лиц с генетической предрасположенностью можно отнести загрязнение окружающей среды, стресс, терапия интерфероном и интерлейкином, уровень половых гормонов и инфекционные агенты [17].

Клиническое течение ЭОП варьируемо, зависит от степени тяжести, активности процесса, длительности течения и требует индивидуального подхода для каждого пациента.

Поэтому термин «эндокринная офтальмопатия» в настоящее время следует рассматривать как собирательное понятие, объединяющее несколько самостоятельных клинических форм патологических изменений мягких тканей орбиты у больных с дисфункцией щитовидной железы [7]. А. Ф. Бровкина и соавторы на основании клинической картины и изменений в орбите выделили три самостоятельные формы заболевания: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринная миопатия, которые способны последовательно переходить одна в другую [7].

В течении ЭОП выделяют активную фазу клеточной инфильтрации, которая длится от 3–4 месяцев до нескольких лет с последующим переходом в неактивную фазу фиброза [7]. Поэтому определение клинической формы, стадии процесса и активности ЭОП необходимо для определения тактики ведения пациента.

ЭОП во многих случаях проявляется двусторонним экзофтальмом, но в 10 % случаев встречается односторонний и асимметричный процесс [10]. Большинство пациентов с ЭОП предъявляют жалобы на светобоязнь, слезотечение, ощущение сухости и песка в глазах, ощущение тяжести в ретробульбарной области, боли при движении глаз и двоение, косметический дискомфорт [7, 11]. Для активной фазы характерно: ретракция верхнего века, экзофтальм, нарушение подвижности глазных яблок, гиперемия и хемоз конъюнктивы, отек век. По данным литературных источников, тяжелое течение с поражением роговицы и компрессионно-ишемической оптиконеуропатией встречается в 3–5 % случаев, которое сопровождается значительным снижением остроты зрения и сильной болью [17]. Неактивная фаза характеризуется развитием фиброза экстраокулярных тканей, рестриктивной миопатией и стойкой диплопией [7, 10].

Воспаление и отек мягких тканей орбиты является ранним признаком отечной формы ЭОП. Выраженный отек РБК может привести к пролапсу клетчатки между костной стенкой орбиты и глазом «самодекомпрессия орбиты», что резко увеличивает степень экзофтальма и приводит к натяжению зрительного нерва, уменьшению его диаметра и развитию оптической нейропатии [7, 10]. Увеличение объема экстраокулярных мышц у вершины орбиты приводит к механической компрессии зрительного нерва, нарушению гематоофтальмического барьера и развитию компрессионно-ишемической оптиконеуропатии [18]. Также в результате выраженной компрессии глазного яблока, нарушения гемодинамики в магистральных сосудах орбиты и глаза, экзофтальма и лагофтальма развивается кератопатия и язва роговицы [7].

В 5–24 % случаев ЭОП сочетается с повышением уровня ВГД [7, 18]. В. Г. Лихванцева и соавторы (2014,2016) установили основные факторы, участвующие в развитии офтальмогипертензии и глаукомы у пациентов с ЭОП: увеличение объема экстраокулярных тканей при воспалении, сдавление магистральных сосудов орбиты и глаза, уменьшение венозного дренажа, а также интраокулярное аутоиммунное воспаление структур угла передней камеры и длительный приём ГКС, способствующих развитию «стероидной глаукомы» [8, 18]. Также необходимо обратить внимание на общие механизмы патогенеза вторичной глаукомы и компрессионно-ишемической (дистиреодной) нейропатии при ЭОП. Механическая компрессия зрительного нерва при отечной форме ЭОП приводит к нарушению перфузии, замедлению и блокаде аксоплазматического тока нервных волокон и является причиной развития оптической нейропатии с последующим торпидным переходом в атрофию зрительного нерва, что значительно затрудняет своевременную диагностику вторичной глаукомы. Поэтому вопросы изучения повреждения ЗН при различных формах ЭОП, а также при офтальмогипертензии и вторичной глаукоме на фоне ЭОП и сейчас являются актуальными.

Несмотря на наличие в литературных источниках описаний проведенных исследований и теорий развития вторичной глаукомы при ЭОП, до настоящего времени не существует эффективных способов профилактики и единого мнения в подходах к диагностике данной патологии. Поэтому разработка эффективных способов ранней диагностики глаукомы, развившейся на фоне ЭОП, позволит предотвратить необратимое снижение остроты зрения, утрату профессиональной трудоспособности и инвалидность в данной группе пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Maheshwari R, Weis E. Thyroid Associated Orbitopathy. *Indian J of Ophthalmology*. 2012;60:87-93. doi: 10.4103/0301-4738.94048.
2. Carballo MCS, de Sá BPC, Rocha DRTW, Arbex AK. (2017) Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: A Literature Review. *Open J of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2017;7(1):77-87. doi: 10.4236/ojemd.2017.71008.
3. Gleeson H, Kelly W, Toft A, Dickinson J, Kendall TP. Severe thyroid eye disease associated with primary hypothyroidism and thyroid-associated dermatopathy. *Thyroid*. 1999;9(11):1115-1118. doi: 10.1089/thy.1999.9.1115.
4. Burch HB, Wartofsky L. Graves' Ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993;14:747-793. doi: 10.1210/edrv-14-6-747.
5. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21:168-99. doi: 10.1210/edrv.21.2.0393.
6. Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36:291-4.
7. Бровкина АФ. Эндокринная офтальмопатия. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2004. 176 с.
8. Лихванцева ВГ, Коростелева ЕВ, Ковеленова ИВ, Буданова СВ, Бен Режеб А. Дефицит глазного кровотока — ключевой

- фактор, определяющий форму вторичной глаукомы при эндокринной офтальмопатии. *РОЖ*. 2016;9(3):43-49. doi: 10.1016/0014-4835(92)90793-r.
9. Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D, Ebeling PR. Risk Factors and Clinical Characteristics of GO. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2711-2720. doi: 10.1210/jc.2015-4294.
10. Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach: questions and answers. 2nd ed. Basel, Switzerland: Karger; 2007. 285 p.
11. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:855-860. doi: 10.1089/105072502761016476.
12. Свириденко НЮ, Лихванцева ВГ, Беловалова ИМ, Шеремета МС, Табеева КИ. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса. *Пробл Эндокринологии*. 2011;2:23-26.
13. Carballo MCS, de Sa BPC, Rocha DRTW, Arbex AK. Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: A Literature Review. *Open J of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2017;7:77-87. doi: 10.4236/ojemd.2017.71008.
14. Stan MN, Bahn RS. Risk Factors for Development or Deterioration of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*. 2010;20:777-783. doi: 10.1089/thy.
15. Харинцев ВВ, Серкин ДМ, Серебрякова ОВ, Харинцева СВ. Значение некоторых ростовых факторов в патогенезе эндокринной офтальмопатии. *Клин и Экспериментальная Тиреоидология*. 2017;3(1):12-19. doi: 10.14341/ket2017112-19.
16. Лихванцева ВГ, Кузьмин ВА, Коростелёва ВЕ, Соломатина МВ, Буданова СВ. Поиск и идентификация рецепторов тиреоидных гормонов в тканях глаза. *Офтальмология*. 2014;11(2):27-30. doi: 10.18008/1816-5095-2014-4.
17. Şahlı E. Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47:94-105. doi: 10.4274/tjo.80688
18. Лихванцева ВГ, Харлап СИ, Коростелёва ВЕ, Соломатина МВ, Мельникова МВ, Буданова СВ, Режеб. АБ, Выгодин ВА. Гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза и орбиты при эндокринной офтальмопатии как фактор риска развития оптической нейропатии. *Национальный Журн Глаукома*. 2014;3:14-27.
19. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy for Graves' disease and the effect on ophthalmopathy—a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69:943-950 doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03279.x.
20. Саакян СВ, Пантелева ОГ, Сирмайс ОС. Особенности клинического течения эндокринной офтальмопатии в детском возрасте. *Рос Педиатр Офтальмология*. 2014;3:20-23.
4. Burch HB, Wartofsky L. Graves' Ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993; 14:747-793. doi: 10.1210/edrv-14-6-747.
5. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21:168-99. doi: 10.1210/edrv.21.2.0393.
6. Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36:291-4.
7. Brovkina AF. Эндокринная офтальмопатия. Москва, РФ: GEOTAR-MED; 2004. 176 p. (in Russ.)
8. Likhvantseva VG., Korosteleva EV, Kovelonova IV., Budanov SV, Ben Rezh Amin. Deficit glaznogo krovotoka — klyuchevoy faktor, opredelyayushchij formu vtorichnoj glaukomy pri ehndokrinnoj oftal'mopatii. *Rus Ophthalmological Journ*. 2016; 9(3):43-49. doi: 10.1016/0014-4835(92)90793-r. (in Russ.)
9. Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D, Ebeling PR. Risk Factors and Clinical Characteristics of GO. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2711-2720. doi: 10.1210/jc.2015-4294.
10. Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach: questions and answers. 2nd ed. Basel, Switzerland: Karger; 2007. 285 p.
11. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:855-860. doi: 10.1089/105072502761016476.
12. Sviridenko NYu, Lihvanceva VG, Belovalova IM, SHERemeta MS, Tabeeva KI. Antitela k receptoru TТG kak prediktory tyazhesti iskhodov ehndokrinnoj oftal'mopatii u pacientov s bolezn'yu Grejvsa. *Probl Ehndokrinologii*. 2011;2:23-26. (in Russ.)
13. Carballo MCS, de Sa BPC, Rocha DRTW, Arbex AK. Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: A Literature Review. *Open J of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2017;7:77-87. doi: 10.4236/ojemd.2017.71008.
14. Stan MN, Bahn RS. Risk Factors for Development or Deterioration of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*. 2010;20:777-783. doi: 10.1089/thy.
15. Harincev VV, Serkin DM, Serebryakova OV, Harinceva SV. Znachenie nekotoryh rostovyh faktorov v patogeneze ehndokrinnoj oftal'mopatii. *Klin i Ehksperimental'naya Tireoidologiya*. 2017;3(1):12-19. doi: 10.14341/ket2017112-19. (in Russ.)
16. Lihvanceva VG, Kuz'min VA, Korostelyova VE, Solomatina MV, Budanova SV. Poisk i identifikaciya receptorov tireoidnyh gormonov v tkanyah glaza. *Oftal'mologiya*. 2014;11(2):27-30. doi: 10.18008/1816-5095-2014-4. (in Russ.)
17. Şahlı E. Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47:94-105. doi: 10.4274/tjo.80688
18. Likhvantseva VG, Kharlap SI, Korosteleva EV, et al. Contribution of hemodynamic disturbances in magistral vessels to optic neuropathy progression and ocular tension changes in endocrine ophthalmopathy. *Annals of Ophthalmology*. 2015;131(4):32-37. (in Russ.)
19. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy for Graves' disease and the effect on ophthalmopathy—a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:943-950 doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03279.x.
20. Saakyan SV, Panteleeva OG, Sirmajs OS. Osobnosti klinicheskogo techeniya ehndokrinnoj oftal'mopatii v detskom vozraste. *Ros Pediatr Oftal'mologiya*. 2014;3:20-23. (in Russ.)

Поступила 13.11.2018

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### УДК 618.2+612.63.02 ПОЗИЦИОННЫЙ ТЕСТ ПРИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОМ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова

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

**Цель:** оценить и описать особенности изменения шейки матки по данным динамического трансвагинального ультразвукового исследования, проведенного в горизонтальном и вертикальном положениях тела у женщин с физиологическим течением беременности.

**Материал и методы.** Проведено динамическое трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки в двух положениях тела (в горизонтальном и в вертикальном) у 30 женщин с физиологическим течением беременности и последующими срочными родами.

**Результаты.** Изменение длины истмико-цервикального отдела происходит за счет разных анатомических сегментов, в разное время и с различной скоростью. Изменения утеро-цервикального угла при смене положения тела на сроке 28 недель гестации связаны с формированием нижнего сегмента и перераспределением на него давления, оказываемого предлежащей частью плода. Незадолго до родов происходит централизация шейки матки. Смена положения тела пациентки не приводит к значимому изменению частоты встречаемости форм внутреннего зева.

**Заключение.** Выявлены и описаны референтные значения параметров шейки матки, определенные методом трансвагинального ультразвукового исследования в вертикальном положении тела при физиологическом течении беременности.

**Ключевые слова:** цервикометрия, утеро-цервикальный угол, трансвагинальное ультразвуковое исследование, позиционный тест.

**Objective:** to assess and describe the characteristics of the changes in the cervix uteri according to the data of transvaginal ultrasound conducted in lying and standing body positions in women with the physiological course of pregnancy.

**Material and methods.** Dynamic transvaginal ultrasound of the cervix uteri was performed in two body positions (lying and standing) in 30 women with the physiological course of pregnancy and subsequent urgent labor.

**Results.** The changes in the length of the isthmic and cervical region occur due to different anatomical segments, at different time and at different velocity. The changes in the utero-cervical angle related to the changes of body positions at the term of 28 weeks of gestation are associated with the formation of the lower segment and redistribution of pressure on it by the presenting part of the fetus. Shortly before birth, the cervix uteri is centralized. The changes in body positions of patients does not lead to significant changes in the frequency of occurrence of T- and Y-shaped internal os.

**Conclusion.** The reference values of the parameters of the cervix uteri found by transvaginal ultrasound in the standing position were revealed and described in the women with the physiological course of pregnancy.

**Key words:** cervicometry, utero-cervical angle, transvaginal ultrasound, positional test.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 14-20**

**The Positional Test in Transvaginal Ultrasound in Women with the Physiological Course of Pregnancy**

**Yu. D. Kaplan, T. N. Zakharenkova**

### **Введение**

Физиологические изменения, происходящие в шейке матки на протяжении беременности, отражают две ее основные, но принципиально разные функции. В течение большей части физиологически протекающей беременности шейка матки остается плотной и закрытой, несмотря на прогрессивное увеличение размеров плода и обусловленное этим растяжение миометрия тела матки. В конце беременности происходят структурные изменения шейки матки (размягчение, укорочение и раскрытие), которые обеспечивают беспрепятственное рождение плода [1]. Анализ показал, что в большинстве научных публикаций приводятся данные об изучении шейки матки с помощью ультразвука, как наиболее точного метода исследования ее состояния [2–5]. Однако трансвагинальная сонографическая оценка шейки матки проводится в положении лежа, когда у пациентки отсутствует естественное механическое давление беременной матки на область внутреннего зева. В этом случае у некоторых пациенток маскируются существующие признаки ее несостоятельности: происходит мнимое удлинение шейки матки, «исчезает» пролабирование плодных оболочек, закрывается внутренний зев [3–4]. Поэтому весьма перспективным представляется метод ис-

следования шейки матки в положении стоя в условиях естественного давления содержимого матки на шейку, с возможностью оценки ее компенсаторных возможностей в условиях повышенной нагрузки и прогнозирования спонтанных преждевременных родов. На данный момент не существует референтных значений параметров шейки матки при проведении трансвагинального ультразвукового исследования в вертикальном положении тела, несмотря на интерес исследователей к этой теме в последнее время.

### **Цель исследования**

Оценить и описать особенности изменения шейки матки по данным динамического трансвагинального ультразвукового исследования, проведенного в горизонтальном и вертикальном положениях тела у женщин с физиологическим течением беременности.

### **Материал и методы**

Исследование проведено на базе учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 2» и учреждения «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья» на аппаратах ультразвуковой диагностики, оснащенных трансвагинальным датчиком с рабочей частотой 5 МГц. Для построения номограмм размеров шейки матки



30 беременным женщинам проводилось динамическое исследование шейки матки с использованием трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) каждые 4 недели с 12-й по 36-ю неделю гестации (всего 7 раз). Исследование проведено в двух положениях пациентки: в горизонтальном (лежа) и в вертикальном (стоя). Через 8 недель после родов проведено ТВУЗИ органов малого таза. При проведении ТВУЗИ определяли: длину истмико-цервикального отдела (ИЦО); длину истмического отдела (ИО); длину цервикального отдела (ЦО); утеро-цервикальный угол (УЦУ); форму внутреннего зева (Т-, Y-, V-, U-образная). Проведен статистический анализ полученных данных. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Частотный анализ проведен с использованием критерия  $\chi^2$  и точного двустороннего критерия Фишера 2p(F) для четырехпольных таблиц. Для оценки различий между двумя зависимыми выборками применяли непараметрический критерий Вилкоксона (Z), Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica», 10

(StatSoft, Tulsa, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Статистически значимыми считали результаты, когда  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

На протяжении беременности изменение длины истмико-цервикального отдела происходило за счет разных анатомических областей как при проведении исследования в горизонтальном положении женщины, так и при исследовании в вертикальном положении. Нами определены сроки беременности и анатомические отделы, за счет которых происходили значимые изменения длины истмико-цервикального сегмента на протяжении физиологически протекающей беременности. На рисунке 1 представлена схема исследуемых отделов шейки матки.

Так, до 28 недель гестации изменения в ИЦО происходили за счет уменьшения истмического отдела (перешейка) как при исследовании пациентки в положении лежа, так и при исследовании в положении стоя. В дальнейшем на сроках 28-32 недели изменение длины истмико-цервикального отдела не наблюдалось, а после 32 недель происходило за счет укорочения цервикального отдела (таблица 1).

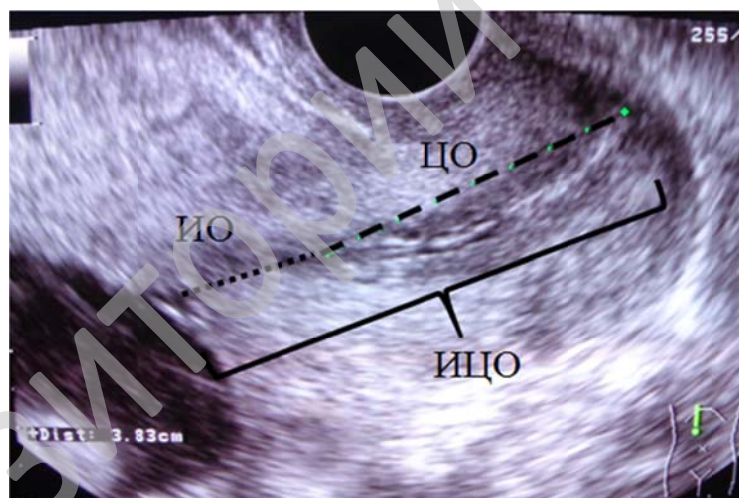


Рисунок 1 — Сонограмма. Схема исследуемых отделов матки: ИО — истмический отдел; ЦО — цервикальный отдел; ИЦО — истмико-цервикальный отдел

Таблица 1 — Длина истмико-цервикального отдела (ИЦО) у женщин с физиологическим течением беременности при проведении ТВУЗИ в вертикальном и горизонтальном положениях (n = 30)

Срок гестации	ИЦО, мм Me (Q1; Q3) В положении лежа	ИЦО, мм Me (Q1; Q3) В положении стоя	Уровень статистической значимости, (Z; p)
12 недель	53 (51; 55)	55 (50; 59)	Z = 0,25; p = 0,8
16 недель	50 (48; 52)	52 (50; 54)	Z = 0,35; p = 0,71
20 недель	48 (47; 50)	50 (48; 51)	Z = 0,27; p = 0,79
24 недели	45,5 (42; 48)	47 (43; 49)	Z = 0,41; p = 0,68
28 недель	38 (37; 41)	39 (37; 45)	Z = 0,29; p = 0,76
32 недели	37 (36; 38)	37 (34; 42)	Z = 1,5; p = 0,24
36 недель	33 (32; 35)	30 (29; 38)*	Z = 2,0; p = 0,041

\* — различия статистически значимы по сравнению с аналогичными данными, полученными при проведении ТВУЗИ в положении лежа.



Смена положения тела приводила к статистически значимому уменьшению длины ИЦО только на сроке 36 недель беременности ( $Z =$

$2,0; p = 0,041$ ). В таблице 2 представлены данные изменения истмического отдела при физиологическом течении беременности.

Таблица 2 — Длина истмического отдела (ИО) у женщин с физиологическим течением беременности при проведении ТВУЗИ в вертикальном и горизонтальном положении ( $n = 30$ )

Срок гестации	ИО, мм Me (Q1; Q3) В положении лежа	ИО, мм Me (Q1; Q3) В положении стоя	Уровень статистической значимости, p
12 недель	15 (12; 15)	16 (12; 17)	$Z = 0,5; p = 0,49$
16 недель	11 (10; 14)	12 (11; 15)	$Z = 0,87; p = 0,36$
20 недель	10,5 (10; 12)	12 (10; 17)	$Z = 0,31; p = 0,81$
24 недели	9 (6; 10)	9 (7; 13)	$Z = 0,41; p = 0,71$
28 недель	0 (0; 5)	3 (0; 5)	$Z = 0,3; p = 0,8$
32 недели	0 (0; 0)	0 (0; 5)	$Z = 1,5; p = 0,24$
36 недель	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$Z = 0; p = 1,0$

Статистически значимых изменений длины истмического отдела при смене положения тела у исследуемых женщин на различных сроках беременности не выявлено. В таблице 3 представлены данные изменения цервикального отдела у женщин с физиологическим течением беременности.

Статистически значимое уменьшение длины цервикального отдела при смене положения тела на сроке 36 недель объясняется структурными изменениями, происходящими в шейке матки перед родами. В горизонтальном положении женщины предлежащая часть плода оказывает давление на заднюю стенку матки и в меньшей степени на шейку матки, а в

вертикальном положении давление предлежащей части оказывается только на шейку матки, что приводит к ее уменьшению и способствует ее дальнейшей подготовке к родам.

Учитывая особенности изменения истмико-цервикального отдела по неделям гестации, нами определена скорость укорочения в каждом из отделов при физиологическом течении беременности.

В таблице 4 представлены данные скорости укорочения ИЦО по данным ТВУЗИ, проведенного в горизонтальном и вертикальном положении тела у женщин с физиологическим течением беременности.

Таблица 3 — Длина цервикального отдела (ЦО) у женщин с физиологическим течением беременности при проведении ТВУЗИ в вертикальном и горизонтальном положениях ( $n = 30$ )

Срок гестации	ЦО, мм Me (Q1; Q3) В положении лежа	ЦО, мм Me (Q1; Q3) В положении стоя	Уровень статистической значимости, p
12 недель	39 (37; 40)	39 (37; 41)	$Z = 1,5; p = 0,24$
16 недель	38 (37; 39)	38 (36; 40)	$Z = 1,25; p = 0,21$
20 недель	37,5 (37; 38)	37 (37; 38)	$Z = 0,71; p = 0,5$
24 недели	37 (37; 38)	37 (36; 38)	$Z = 0,41; p = 0,68$
28 недель	37 (36; 38)	37 (36; 39)	$Z = 0,32; p = 0,81$
32 недели	37 (36; 38)	38 (34; 41)	$Z = 1,5; p = 0,24$
36 недель	33 (32; 35)	30 (29; 38)*	$Z = 2,0; p = 0,041$

\* — различия статистически значимы по сравнению с аналогичными данными, полученными при проведении ТВУЗИ в положении лежа.

Таблица 4 — Динамика скорости укорочения ИЦО по данным ТВУЗИ, проведенного в горизонтальном и вертикальном положениях тела у женщин с физиологическим течением беременности ( $n = 30$ )

Период гестации	Скорость укорочения ИЦО, мм/нед. Me (Q1; Q3)	Скорость укорочения ИЦО, мм/нед. Me (Q1; Q3)	Статистический уровень значимости
	в горизонтальном положении	в вертикальном положении	
С 12 по 16 недель	0,25 (0; 0,75)	0,20 (0; 1)	$Z = 0,42; p = 0,67$
С 16 по 20 недель	0,75 (0,25; 1)	0,55 (0,25; 1,25)	$Z = 0,61; p = 0,59$
С 20 по 24 недель	0,75 (0,25; 1,5)	0,5 (0,25; 1,25)	$Z = 1,22; p = 0,21$
С 24 по 28 недель	1,5 (0,5; 2,5)	1,5 (1; 2,5)	$Z = 1; p = 0,67$
С 28 по 32 недель	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,25)	$Z = 0,32; p = 0,82$
С 32 по 36 недель	0,88 (0,5; 1,5)	1,25 (1; 2,25)*	$Z = 2,6; p = 0,024$

\* — различия статистически значимы по сравнению с аналогичными данными, полученными при проведении ТВУЗИ в положении лежа.

На сроках 24–28 недель зафиксирована максимальная скорость, с которой проходило уменьшение длины истмико-цервикального отдела, обусловленное в первую очередь изменениями в истмическом отделе. Данный факт описывает изменения, связанные с началом формирования нижнего сегмента матки. У женщин с физиологическим течением беременности при исследовании пациенток в вертикальном положении скорость укорочения ИЦО

была статистически значимо больше по сравнению с горизонтальным исследованием только на сроке с 32-й по 36-ю неделю гестации ( $Z = 2,6$ ;  $p = 0,024$ ), что свидетельствует о начале процессов подготовки шейки матки к родам.

Проанализированы данные изменения уtero-цервикального угла в течение физиологически протекающей беременности при исследовании пациенток в положении лежа и стоя. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Изменение уtero-цервикального угла у женщин с физиологическим течением беременности при проведении ТВУЗИ в горизонтальном и вертикальном положениях пациентки

Срок гестации	УЦУ, Me (Q1; Q3)	УЦУ, Me (Q1; Q3)	Уровень статистической значимости, p
	в положении лежа	в положении стоя	
Небеременные	140 (135; 150)	140 (130; 155)	$Z=0,4$ ; $p=0,79$
12 недель	70 (60; 120)	65 (60; 110)	$Z=0,7$ ; $p=0,45$
16 недель	55 (40; 65)	51 (37; 70)	$Z=1,25$ ; $p=0,21$
20 недель	90 (75; 115)	80 (65; 90)	$Z=0,3$ ; $p=0,69$
24 недели	70 (53; 102)	75 (50; 95)	$Z=0,49$ ; $p=0,51$
28 недель	100 (80; 110)	65 (55; 85)*	$Z=4,21$ ; $p=0,0007$
32 недели	95 (78; 110)	70 (60; 100)*	$Z=5,16$ ; $p=0,0001$
36 недель	95 (75; 110)	100 (85; 120)	$Z=0,46$ ; $p=0,51$

\* — различия статистически значимы по сравнению с аналогичными данными, полученными при проведении ТВУЗИ в положении лежа

Значение УЦУ различно вне и во время беременности: максимальное значение УЦУ было выявлено у небеременных женщин и составило  $140^\circ$  ( $135^\circ$ ;  $150^\circ$ ). По мере увеличения срока гестации происходило уменьшение УЦУ к 16-й неделе гестации до  $55^\circ$  ( $40^\circ$ ;  $65^\circ$ ) и  $51^\circ$  ( $37^\circ$ ;  $70^\circ$ ) при проведении исследования в положении пациентки лежа и стоя соответственно. Минимальные значения угла на сроке 16 недель гестации при исследовании в любом положении обусловлены изменениями, вызванными перегибом матки кпереди (признак Гентера) в связи с размягчением области перешейки (симптом Горвица-Гегара) и увеличением подвижности шейки матки (признак Губарева и Гауса). В результате таких изменений происходит снижение давления на шейку матки, тем самым препятствуя ее преждевременному раскрытию. До 24-й недели гестации у женщин с физиологическим течением беременности не происходило статистически значимого изменения уtero-цервикального угла при смене положения тела. В последующем, на сроках 28–32 недели при принятии женщиной вертикального положения сохранялся острый уtero-цервикальный угол, образовавшийся в результате перераспределения давления с шейки матки на передний нижний сегмент ( $Z_{28} = 4,21$ ;  $p = 0,0007$ ;  $Z_{32} = 5,16$ ;  $p = 0,0001$ ). Данный факт описывает эволюционный приспособи-

тельный механизм сохранения беременности, проявляющийся в уменьшении нагрузки на шейку матки в процессе перехода к прямохождению. На рисунке 2 представлены сонограммы изменения значения уtero-цервикального угла при смене положения у беременной с физиологическим течением беременности, выявленного на 204 день гестации.

При проведении ТВУЗИ в положении женщины стоя возможно определение такого критерия, как «централизация» шейки матки. В конце беременности из-за структурных изменений шейки матки происходит перераспределение давления, оказываемого подлежащей частью, уже с нижнего маточного сегмента на цервикальный отдел, то есть происходит централизация шейки матки, что способствует ее дальнейшему созреванию. Так, до 32-й недели беременности у женщин с физиологическим течением беременности при проведении ТВУЗИ в вертикальном положении централизация шейки матки не наблюдалась. На сроке 32 недели, централизация выявлена у 20 % пациенток (6 из 30), а на сроке 36 недель — у 53,3 % пациенток (16 из 30). Таким образом, частота встречаемости централизации шейки матки увеличивалась по мере увеличения срока гестации.

Нами проведена оценка формы внутренне-го зева по данным ТВУЗИ у пациенток в горизонтальном положении (рисунок 3).



Рисунок 2 — Сонограммы. Значение утеро-цервикального угла у пациентки с физиологическим течением беременности при смене положения тела на 204 день гестации: 1) УЦУ 95° в положении пациентки лежа; 2) УЦУ 70° в положении пациентки стоя

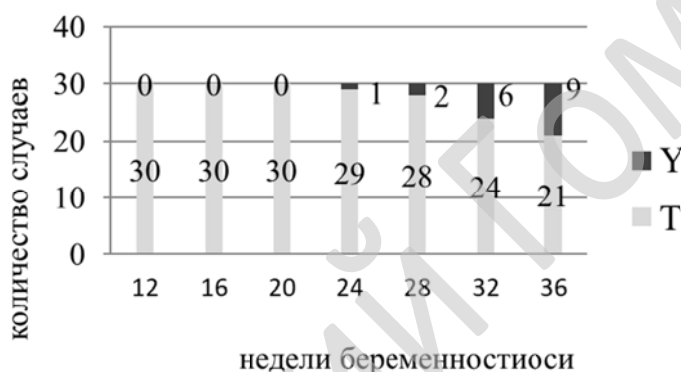


Рисунок 3 — Форма внутреннего зева у женщин с физиологическим течением беременности при проведении ТВУЗИ в горизонтальном положении

Изменение формы внутреннего зева происходило по мере увеличения срока гестации. Чем ближе к сроку родов, тем реже встречалась Т-образная форма внутреннего зева и чаще Y-образная. В вертикальном положении тела Y-образная форма внутреннего зева выявлена на 24 неделе в 3,3 % случаев (1 из 30), на 28 неделе — в 6,7 % случаев (2 из 30), на 32 неделе — в 20 % случаев (6 из 30) и на 36 неделе — в 30 % случаев (9 из 30). При этом смена положения тела не приводила к статистически значимому изменению формы внутреннего зева.

**Выводы**

1. При физиологическом течении беременности по данным ТВУЗИ изменение размеров истмико-цервикального отдела происходит за счет разных анатомических структур, в разное время гестации и с разной скоростью. Данные изменения выработаны эволюционно и необходимы для сохранения плода в полости матки до завершения процессов его развития и роста.

2. Укорочение длины истмико-цервикального отдела до 28 недель гестации происходит за счет уменьшения истмического отдела (перешейка). При этом на сроке 24–28 недель укорочение происходит с максимальной скоростью

1,5 (0,5; 2,5) мм/неделю. На сроке 28–32 недели длина истмико-цервикального отдела не изменяется, а после 32 недель происходит укорочение только цервикального отдела. Данные изменения характерны как при исследовании пациентки в положении лежа, так и при исследовании в положении стоя.

3. Централизация шейки матки начинается после 32 недель и на сроке 36 недель выявляется у 53,3 % женщин с физиологическим течением беременности, что обусловлено физиологическими структурными изменениями, происходящими в шейке матки накануне родов. В результате происходит перераспределение давления с переднего нижнего сегмента матки на шейку, что проявляется значимым укорочением длины цервикального отдела ( $Z = 2,0; p = 0,041$ ).

4. Изменения утеро-цервикального угла при смене положения тела на сроке до 28 недель гестации связаны с формированием нижнего сегмента и перераспределением на него давления, оказываемого предлежащей частью плода. На сроках 28–32 недели в вертикальном положении у женщин с физиологическим течением беременности сохраняется острый утеро-цервикальный угол.

5. У женщин с физиологическим течением беременности происходит изменение формы внутреннего зева с Т-образной на Y-образную в 30 % случаев. Другие формы внутреннего зева на 36-й неделе беременности в норме не встречались. Смена положения тела пациентки не приводит к значимому изменению частоты встречаемости Т- и Y-образных форм внутреннего зева.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бахмач ВО, Чехонацкая МЛ, Яннаева НЕ, Забозлаев ФГ, Гришаева ЛА. Изменения матки и шейки матки во время беременности и накануне родов (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(2):396-400.
2. Атакозиева ГМ, Айтбаева А, Бегматова Д, Аскеров АА. Оптимизация профилактики ранних родов и лечения бактериального вагиноза. *Репродуктивная медицина*. 2015;1(2):14-19.
3. Arabin B, Roos C, Kollen B, Eyck J. Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(4):377-86.
4. Berghella V, Tommaso M, Berghella V. Cervical length for the prediction and prevention of preterm birth. *Expert Review of Ob-*

*stetrics & Gynecology*. 2013;8(4):345-355. doi: 10.1097/OGX.0b013e318270d5b2

5. Доброхотова ЮЭ, Степан АВ, Шустова ВБ, Дикке ГБ. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия. *Фарматека*. 2015;3:38-43.

#### REFERENCES

1. Bahmach VO, Chekhonackaya ML, YAnnaeva NE, Zabozlaev FG, Grishaeva LA. Izmeneniya matki i shejki matki vo vremya beremennosti i nakanune rodov (obzor). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2011;7(2):396-400. (in Russ.)
2. Atakozueva GM, Ajtbaeva A, Begmatova D, Askerov AA. Optimizaciya profilaktiki rannih rodov i lecheniya bakterial'nogo vaginoza. *Reproduktivnaya medicina*. 2015;1(2):14-19. (in Russ.)
3. Arabin B, Roos C, Kollen B, Eyck J. Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(4):377-86.
4. Berghella V, Tommaso M, Berghella V. Cervical length for the prediction and prevention of preterm birth. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2013;8(4):345-355. doi: 10.1097/OGX.0b013e318270d5b2
5. Dobrohotova YUEH, Stepan AV, SHustova VB, Dikke GB. Istmiko-cervikal'naya nedostatochnost': sovremennaya bazovaya terapiya. *Farmateka*. 2015;3:38-43. (in Russ.)

Поступила 21.11.2018

УДК 616.24-002-036.12:615.22

### ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, И. И. Бураков, А. В. Гончарик, Ж. А. Ибрагимова

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

**Цель:** изучить динамику маркеров оксидативного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при приеме аторвастатина.

**Материал и методы.** В исследование было включено 52 пациента с ХОБЛ в сочетании с гиперлипидемией. Основная группа (n = 30) в дополнение к стандартной терапии получала аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. Группа сравнения (n = 22) получала только стандартное лечение ХОБЛ. Наблюдение за пациентами велось на протяжении 24 недель. Для оценки оксидативного стресса оценивали уровень малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и каталазы.

**Результаты.** В группе пациентов, принимавших аторвастатин, уровень супероксиддисмутазы снизился с 949 [608; 1042] ед/мл исходно до 406 [319; 478] ед/мл через 24 недели (p = 0,035). Уровень каталазы и малонового диальдегида существенно не изменился как в опытной группе, так и в группе сравнения.

**Заключение.** При приеме аторвастатина уровень супероксиддисмутазы снижается, что может указывать на уменьшение уровня оксидативного стресса у пациентов с ХОБЛ.

**Ключевые слова:** аторвастатин, дислипидемия, хроническая обструктивная болезнь легких, оксидативный стресс.

**Objective:** to evaluate the dynamics of the markers of oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during the application of atorvastatin.

**Material and methods.** The study included 52 COPD patients with concomitant hyperlipidemia. The main group (n = 30) were given atorvastatin at a dosage of 20 mg per day in addition to the standard COPD treatment. The comparison group (n = 22) only underwent the standard COPD treatment. The patients were monitored for 24 weeks. The levels of superoxide dismutase, catalase and malondialdehyde were evaluated for the assessment of oxidative stress.

**Results.** In the group of the patients taking atorvastatin, the level of superoxide dismutase decreased from 949 [608; 1042] units/ml initially to 406 [319; 478] u/ml after 24 weeks (p = 0.035). The levels of catalase and malondialdehyde did not change significantly both in the experimental and comparison groups.

**Conclusion.** The intake of atorvastatin decreases the level of superoxide dismutase, which may indicate a decrease in the level of oxidative stress in COPD patients.

**Key words:** atorvastatin, hyperlipidemia, chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 20-24

The Pleiotropic Effects of Atorvastatin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: the Influence on the Indicators of Oxidative Stress

M. V. Sholkova, E. A. Dotsenko, I. I. Burakov, A. V. Goncharik, Zh. A. Ibragimova

### **Введение**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией, в основе которой лежит персистирующий воспалительный процесс в бронхах [1, 2]. Важным звеном прогрессирования заболевания служит окислительный стресс, усиливающийся за счет снижения антиоксидантной защиты и (или) активизации про-оксидантов [3].

Одной из основных причин повреждения клеток и тканей при патологических процессах в легких служат активные формы кислорода (АФК) (ионы кислорода, свободные радикалы, перекиси), образующиеся в результате прямого контакта с кислородом воздуха и экзогенными источниками оксидативного стресса [5]. Факторами, влияющими на развитие оксидативного стресса, являются курение, промышленные поллютанты, дефицит витаминов и антиоксидантов [3, 5, 6]. В дальнейшем оксидативный стресс поддерживается эндогенными факторами, например, АФК, продуцируемые митохондриями при хроническом воспалении; важную роль может играть и мутация генов антиоксидантных ферментов [3, 6]. Для оценки уровня оксидативного стресса используются такие маркеры, как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, церулоплазмин, метаболиты оксида азота и др. Другим аспектом оценки состояния оксидативной системы является активность перекисного окисления липидов, которую можно оценить по уровню диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, окисленных липопротеидов низкой плотности.

Воздействие АФК на эндотелий приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая способствует прогрессированию атеросклероза. Возможно, это является причиной высокой коморбидности ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: при ХОБЛ риск развития инфаркта миокарда повышается в 1,5–2 раза [7]. С другой стороны, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, которые входят в стандарт первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обладают плейотропными эффектами, среди которых выделяют антиоксидантный [8, 9]. Вместе с тем динамика изменения оксидативного статуса на фоне применения статинов неоднозначна: наряду с антиоксидантными свойствами препаратов отмечена и прооксидантная активность. Сообщается о связи оксидативного стресса и статин-индуцированной миопатии, синергизме статинов с другими прооксидантами [10, 11].

### **Цель исследования**

Изучить динамику маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХОБЛ при приеме аторвастатина.

### **Материалы и методы**

В исследование включены пациенты с ХОБЛ в сочетании с гиперлипидемией. Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «6-я городская клиническая больница» г. Минска после одобрения этического комитета клиники. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: возраст пациентов 40–65 лет; хроническая обструктивная болезнь легких вне обострения; гиперлипидемия, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 40 или старше 65 лет; гиперчувствительность к препаратам группы статинов; хроническая сердечная недостаточность (IV класс по NYHA); хроническая болезнь почек (стадия 4 и выше); печеночная недостаточность; острое сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения) на протяжении последних 6 месяцев; декомпенсация других хронических заболеваний; регулярный прием статинов; иммуносупрессивная терапия.

Пациенты получали стандартную терапию ХОБЛ. В исследование включено 52 пациента, которые случайным образом были разделены на две группы. В группе 1 (группа вмешательства,  $n = 30$ ) в дополнение к стандартной терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг в сутки (производство РУП «Белмедпрепараты», Беларусь). В группе 2 (группа сравнения,  $n = 22$ ) пациенты получали только стандартное лечение ХОБЛ. Титрование дозы аторвастатина не проводилось. Наблюдение за пациентами велось на протяжении 24 недель.

Пациентам проводилось общеклиническое обследование, при каждом визите у них натощак измерялся уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), рассчитывался уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Биохимические исследования проводились на полуавтоматическом анализаторе «Clima MC 15» (Испания) с использованием биохимических наборов «Анализ Мед» (Беларусь). Показатели оксидативного стресса: малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) оценивались фотоколориметрическим методом по методике Т. Asakawa с соавторами [12].

Статистическая обработка проводилась при помощи программы «Statistica», 10. Для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением применялся  $t$ -критерий Стьюдента. При анализе данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические статистические методы. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Средний возраст пациентов составил  $57,8 \pm 6,7$  года, в исследовании принимали участие

41 мужчина и 11 женщин. Группы не различались по демографическим и клиническим характеристикам (таблица 1).

Таблица 1 — Демографическая и клиническая характеристика групп\*

Показатель*	Группа 1 (аторвастатин), n = 30	Группа 2 (сравнение), n = 22
Пол (n, %)		
мужской	25 (83 %)	16 (73 %)
женский	5 (17 %)	6 (27 %)
Возраст	$59,5 \pm 5,1$	$55,1 \pm 7,9$
Статус курения (n, %)		
не курят	14 (47 %)	11 (50 %)
курят	16 (53 %)	11 (50 %)
Пачко-лет, Me [25 %; 75 %]	25 [15; 40]	20 [12,5; 40]
Сопутствующие заболевания		
ишемическая болезнь сердца	10 (33 %)	5 (23 %)
артериальная гипертензия	22 (73 %)	19 (86 %)
сахарный диабет	4 (13 %)	3 (14 %)
злокачественные новообразования в анамнезе	1 (3 %)	1 (5 %)
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )	$26,7 \pm 5,3$	$27,2 \pm 6,0$
Систолическое АД (мм рт. ст.)	$134 \pm 13$	$128 \pm 12$
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	$83 \pm 9$	$80 \pm 9$
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	$76 \pm 10$	$78 \pm 9$

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; \* — для всех показателей  $p > 0,05$ .

Исходные показатели (1-й визит): ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ в обеих группах не различались. При сравнении уровня липидов в динамике на протяжении 24 недель (таблица 2) у пациентов группы 1 (прием аторвастатина) было выявлено достоверное снижение уровня ОХС с 6,2 до 4,5 ммоль/л ( $p = 0,018$ ). Уровень ХС-ЛПНП снизился с 3,4 до 2,6 ммоль/л ( $p = 0,287$ ).

Уровень ТГ при 1-м визите составил 1,7 ммоль/л, через 24 недели — 1,1 ммоль/л ( $p = 0,045$ ). Уровень ХС-ЛПВП снизился на протяжении 24 недель преимущественно в группе 2 (группа сравнения): с 1,9 до 1,2 ммоль/л ( $p = 0,055$ ), тогда как в группе 1 почти не изменился и составил 1,5 ммоль/л исходно и 1,4 ммоль/л через 24 недели ( $p = 0,169$ ).

Таблица 2 — Динамика показателей уровня липидов на протяжении 24 недель, Me [25 %; 75 %]

Показатель	Визит	Группа 1 (аторвастатин), n = 30	Группа 2 (сравнение), n = 22
ОХС, ммоль/л	Исходно	6,2 [5,3; 6,9]	6,4 [5,6; 7,6]
	Через 24 недели	4,6 [4,1; 6,4]*	5,5 [4,5; 6,0]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Исходно	1,5 [1,3; 2,5]	1,9 [1,2; 3,0]
	Через 24 недели	1,4 [1,1; 2,0]	1,2 [1,0; 1,7]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Исходно	3,4 [2,8; 4,7]	3,0 [2,0; 3,9]
	Через 24 недели	2,6 [1,5; 4,0]	3,7 [2,5; 4,1]
ТГ, ммоль/л	Исходно	1,7 [1,3; 2,5]	1,9 [1,3; 2,4]
	Через 24 недели	1,1 [0,6; 1,4]*	1,1 [0,7; 2,1]*

\* — достоверность различий между 1-м и последним визитом  $p < 0,05$

Полученные результаты по влиянию аторвастатина на липидный спектр близки к известным из литературных источников: препарат в дозе 10–20 мг в сутки снижал ОХС и ХС-ЛПНП на 25–45 %, триглицериды — на 10–20 % [13, 14].

Таким образом, прием аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болез-

нью легких приводит к улучшению показателей липидного спектра крови.

Показатели оксидативного стресса представлены в таблице 3. В группе 1 (прием аторвастатина) уровень СОД снизился с 949 [608; 1042] ед/мл исходно до 406 [319; 478] ед/мл через 24 недели ( $p = 0,035$ ). В группе сравнения за этот период времени уровень СОД не изменился.

Уровень КАТ несколько снизился в обеих группах: в группе 1 исходно составил 60,1 [48,7; 63,6] мкмоль/Нв\*мин, через 24 недели — 55,2 [39,1; 57,8] мкмоль/Нв\*мин, в группе сравнения исходно — 61,4 [48,9; 68,5] мкмоль/Нв \* мин и через 24 недели — 50,0 [33,2; 67,2] мкмоль/Нв\*мин ( $p > 0,05$ ).

МДА возникает при взаимодействии полиненасыщенных жиров с активными формами кислорода и расценивается как показатель активности перекисного окисления липидов. Уровень МДА практически не изменился в обеих группах (с 10,2 до 10,9 мкмоль/мл в группе 1 и с 7,5 до 8,5 мкмоль/мл в группе 2 ( $p > 0,05$ )).

Таблица 3 — Динамика показателей оксидативного стресса на протяжении 24 недель, Ме [25 %; 75 %]

Показатель	Визит	Группа 1 (аторвастатин), n = 30	Группа 2 (сравнение), n = 22
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	Исходно	10,2 [7,5; 10,8]	7,5 [6,9; 10,8]
	Через 24 недели	10,9 [7,5; 12,1]	8,5 [3,7; 12,3]
Супероксиддисмутаза, ед/мл цельной крови	Исходно	949 [608; 1042]	406 [304; 855]
	Через 24 недели	406 [319; 478]*	406 [289; 435]
Каталаза, мкмоль/Нв*мин	Исходно	60,1 [48,7; 63,6]	61,4 [48,9; 68,5]
	Через 24 недели	55,2 [39,1; 57,8]	50,0 [33,2; 67,2]

\* — достоверность различий между 1-м и последним визитом  $p < 0,05$ .

Полученные нами данные неоднозначны. Снижение уровня СОД может свидетельствовать об уменьшении уровня оксидативного стресса, и тогда мы должны признать, что МДА не является оптимальным маркером оксидативного стресса при приеме статинов у пациентов с ХОБЛ. Либо аторвастатин обладает прямым ингибирующим влиянием на СОД, что не совсем логично с патофизиологической точки зрения. Кроме того, в период 24 недель прирост уровня МДА все-таки был несколько выше у пациентов группы сравнения, не принимавших аторвастатин. Поэтому мы полагаем, что наши данные поддерживают точку зрения о благоприятном эффекте аторвастатина на оксидативный стресс у пациентов с ХОБЛ.

Е. Rytel и соавторы [15] отметили снижение показателей перекисного окисления липидов, в частности, МДА у пациентов с ИБС на фоне интенсивной статинотерапии. В то же время Т. Nikolic и соавторы [16] показали, что антиоксидантная активность аторвастатина зависит от диеты (уровня метионина и дефицита витаминов группы В). Пациенты, включенные в наше исследование, не придерживались специальной диеты, кроме того, доза аторвастатина была невысокой, однако полученные результаты, по нашему мнению, подтверждают благоприятное влияние препарата на оксидативный стресс у пациентов с ХОБЛ.

Полученные нами результаты подтверждают исследования Т. S. Ferreira и соавторов [17], которые изучали воздействие статинов на уровни маркеров оксидативного стресса, вызванного курением. Все статины в разной степени снижали уровень СОД, активность же КАТ снижалась избирательно только при назначении симвастатина.

Возможно, существуют другие, неизвестные еще факторы, влияющие на эффект статинов в отношении оксидативного стресса. Так, А. С. Melo с соавторами [18] показал в эксперименте, что при токсическом повреждении легкого (введение липополисахаридов клеточной стенки бактерий интраперитонеально) применение аторвастатина после введения повреждающего агента значительно снижало патологически повышенный уровень СОД. В то же время уровень каталазы снижался, только если аторвастатин вводился до введения повреждающего агента.

#### Заключение

Прием аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких может оказаться полезным за счет плейотропного эффекта препарата, в частности, влияния на окислительный стресс. У пациентов с ХОБЛ прием аторвастатина в дозе 20 мг в сутки на протяжении 24 недель приводит к снижению уровня супероксиддисмутазы с 949 [608; 1042] ед/мл исходно до 406 [319; 478] ед/мл через 24 недели ( $p = 0,035$ ), что можно трактовать, как уменьшение уровня оксидативного стресса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. GOLD, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Electronic resource]. [cited 2015 April 12]. Available from: <http://goldcopd.org/>.
2. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, Cullinan P, Custovic A, Ducharme FM, Fahy JV, Frey U, Gibson P, Heaney LG, Holt PG, Humbert M, Lloyd CM, Marks G, Martinez FD, Sly PD, von Mutius E, Wenzel S, Zar HJ, Bush A. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):350-400. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
3. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 2;10:261-76. doi: 10.2147/COPD.S10770
4. Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Aug;17(8):1104-9. doi: 10.5588/ijtld.12.0512.



5. Zuo L, He F, Sergakis GG, Koozehchian MS, Stimpfl JN, Rong Y, Diaz PT, Best TM. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):L205-18. doi:10.1152/ajplung.00330.2013.
6. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013 Jul;144(1):266-273. doi: 10.1378/chest.12-2664.
7. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Sep 11;5(9):e007824. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007824. [Electronic resource]. [cited 2018 March 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362660>.
8. Yorulmaz H, Ozkok E, Kaptan E, Ates G, Tamer S. Therapeutic effects of simvastatin on Galectin-3 and oxidative stress parameters in endotoxemic lung tissue. *Biosci Rep*. 2018 Jun 27;38(3). pii: BSR20180308. doi: 10.1042/BSR20180308. [Electronic resource]. [cited 2019 January 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019383/>
9. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar 10;20(8):1198-215. doi: 10.1089/ars.2013.5430.
10. Attalla DM, Ahmed LA, Zaki HF, Khattab MM. Paradoxical effects of atorvastatin in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: Role of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2018 Aug;104:542-49. doi:10.1016/j.biopha.2018.05.005.
11. Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Naghi-Zadeh M, Yagin NL. Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy. *Inflammopharmacology*. 2018 Jun;26(3):667-674. doi: 10.1007/s10787-018-0469-x
12. Asakawa T, Matsushita S. Coloring Condition of Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides. *Lipids Lipids*. 1979;15(3):137-140.
13. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(6):631-39. doi: 10.6515/ACS20160611A.
14. Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J*. 2011;75(6):1493-505. doi:10.1253/circj.CJ-10-1281.
15. Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Kubalcyk P, Broncel M. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases. *Pharmacol Rep*. 2016 Apr;68(2):344-8. doi: 10.1016/j.pharep.2015.08.019.
16. Nikolic T, Zivkovic V, Srejovic I, Stojic I, Jeremic N, Jeremic J, Radonjic K, Stankovic S, Obrenovic R, Djuric D, Jakovljevic V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Mol Cell Biochem*. 2018 Jan;437(1-2):109-18. doi: 10.1007/s11010-017-3099-5.
17. Ferreira TS, Lanzetti M, Barroso MV, Rueff-Barroso CR, Benjamim CF, de Brito-Gitirana L, Porto LC, Valença SS. Oxidative stress and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and simvastatin on lungs from mice exposed to cigarette smoke. *Inflammation*. 2014 Oct;37(5):1355-65. doi: 10.1007/s10753-014-9860-y.
18. Melo AC, Valença SS, Gitirana LB, Santos JC, Ribeiro ML, Machado MN, Magalhães CB, Zin WA, Porto LC. Redox markers and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin or simvastatin administered before endotoxin-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2013 Sep;17(1):57-64. doi.org/10.1016/j.intimp.2013.05.016.
- HJ, Bush A. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):350-400. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
3. Fischer BM, Vaynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 2;10:261-76. doi: 10.2147/COPD.S10770.
4. Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Aug;17(8):1104-9. doi: 10.5588/ijtld.12.0512.
5. Zuo L, He F, Sergakis GG, Koozehchian MS, Stimpfl JN, Rong Y, Diaz PT, Best TM. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):L205-18. doi: 10.1152/ajplung.00330.2013.
6. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013 Jul;144(1):266-273. doi: 10.1378/chest.12-2664.
7. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Sep 11;5(9):e007824. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007824. [Electronic resource]. [cited 2018 March 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362660>.
8. Yorulmaz H, Ozkok E, Kaptan E, Ates G, Tamer S. Therapeutic effects of simvastatin on Galectin-3 and oxidative stress parameters in endotoxemic lung tissue. *Biosci Rep*. 2018 Jun 27;38(3). pii: BSR20180308. doi: 10.1042/BSR20180308. [Electronic resource]. [cited 2019 January 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019383/>
9. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar 10;20(8):1198-215. doi: 10.1089/ars.2013.5430.
10. Attalla DM, Ahmed LA, Zaki HF, Khattab MM. Paradoxical effects of atorvastatin in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: Role of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2018 Aug;104:542-49. doi:10.1016/j.biopha.2018.05.005.
11. Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Naghi-Zadeh M, Yagin NL. Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy. *Inflammopharmacology*. 2018 Jun;26(3):667-674. doi: 10.1007/s10787-018-0469-x.
12. Asakawa T, Matsushita S. Coloring Condition of Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides. *Lipids Lipids*. 1979;15(3):137-140.
13. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(6):631-39. doi: 10.6515/ACS20160611A.
14. Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J*. 2011;75(6):1493-505. doi:10.1253/circj.CJ-10-1281.
15. Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Kubalcyk P, Broncel M. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases. *Pharmacol Rep*. 2016 Apr;68(2):344-8. doi: 10.1016/j.pharep.2015.08.019.
16. Nikolic T, Zivkovic V, Srejovic I, Stojic I, Jeremic N, Jeremic J, Radonjic K, Stankovic S, Obrenovic R, Djuric D, Jakovljevic V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Mol Cell Biochem*. 2018 Jan;437(1-2):109-18. doi: 10.1007/s11010-017-3099-5.
17. Ferreira TS, Lanzetti M, Barroso MV, Rueff-Barroso CR, Benjamim CF, de Brito-Gitirana L, Porto LC, Valença SS. Oxidative stress and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and simvastatin on lungs from mice exposed to cigarette smoke. *Inflammation*. 2014 Oct;37(5):1355-65. doi: 10.1007/s10753-014-9860-y.
18. Melo AC, Valença SS, Gitirana LB, Santos JC, Ribeiro ML, Machado MN, Magalhães CB, Zin WA, Porto LC. Redox markers and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin or simvastatin administered before endotoxin-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2013 Sep;17(1):57-64. doi.org/10.1016/j.intimp.2013.05.016.

#### REFERENCES

1. GOLD, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Electronic resource]. [cited 2015 April 12]. Available from: <http://goldcopd.org/>.
2. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, Cullinan P, Custovic A, Ducharme FM, Fahy JV, Frey U, Gibson P, Heaney LG, Holt PG, Humbert M, Lloyd CM, Marks G, Martinez FD, Sly PD, von Mutius E, Wenzel S, Zar

- HJ, Bush A. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):350-400. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
3. Fischer BM, Vaynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 2;10:261-76. doi: 10.2147/COPD.S10770.
4. Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Aug;17(8):1104-9. doi: 10.5588/ijtld.12.0512.
5. Zuo L, He F, Sergakis GG, Koozehchian MS, Stimpfl JN, Rong Y, Diaz PT, Best TM. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):L205-18. doi: 10.1152/ajplung.00330.2013.
6. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013 Jul;144(1):266-273. doi: 10.1378/chest.12-2664.
7. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Sep 11;5(9):e007824. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007824. [Electronic resource]. [cited 2018 March 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362660>.
8. Yorulmaz H, Ozkok E, Kaptan E, Ates G, Tamer S. Therapeutic effects of simvastatin on Galectin-3 and oxidative stress parameters in endotoxemic lung tissue. *Biosci Rep*. 2018 Jun 27;38(3). pii: BSR20180308. doi: 10.1042/BSR20180308. [Electronic resource]. [cited 2019 January 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019383/>
9. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar 10;20(8):1198-215. doi: 10.1089/ars.2013.5430.
10. Attalla DM, Ahmed LA, Zaki HF, Khattab MM. Paradoxical effects of atorvastatin in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: Role of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2018 Aug;104:542-49. doi:10.1016/j.biopha.2018.05.005.
11. Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Naghi-Zadeh M, Yagin NL. Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy. *Inflammopharmacology*. 2018 Jun;26(3):667-674. doi: 10.1007/s10787-018-0469-x.
12. Asakawa T, Matsushita S. Coloring Condition of Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides. *Lipids Lipids*. 1979;15(3):137-140.
13. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(6):631-39. doi: 10.6515/ACS20160611A.
14. Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J*. 2011;75(6):1493-505. doi:10.1253/circj.CJ-10-1281.
15. Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Kubalcyk P, Broncel M. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases. *Pharmacol Rep*. 2016 Apr;68(2):344-8. doi: 10.1016/j.pharep.2015.08.019.
16. Nikolic T, Zivkovic V, Srejovic I, Stojic I, Jeremic N, Jeremic J, Radonjic K, Stankovic S, Obrenovic R, Djuric D, Jakovljevic V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Mol Cell Biochem*. 2018 Jan;437(1-2):109-18. doi: 10.1007/s11010-017-3099-5.
17. Ferreira TS, Lanzetti M, Barroso MV, Rueff-Barroso CR, Benjamim CF, de Brito-Gitirana L, Porto LC, Valença SS. Oxidative stress and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and simvastatin on lungs from mice exposed to cigarette smoke. *Inflammation*. 2014 Oct;37(5):1355-65. doi: 10.1007/s10753-014-9860-y.
18. Melo AC, Valença SS, Gitirana LB, Santos JC, Ribeiro ML, Machado MN, Magalhães CB, Zin WA, Porto LC. Redox markers and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin or simvastatin administered before endotoxin-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2013 Sep;17(1):57-64. doi.org/10.1016/j.intimp.2013.05.016.



УДК 616.895.4

## ПОСТАДДИКТИВНАЯ ИПОХОНДРИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ (сообщение 2)

С. В. Толканец

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

**Цель:** изучить феноменологию постаддиктивной ипохондрии на новых клинических примерах.

**Материал и методы.** В исследование были включены 4 пациента с затяжной небредовой ипохондрией отделений пограничных состояний.

Методы исследования — психопатологический, анамнестический, динамический.

**Результаты.** Установлено ведущее звено конституциональной аномалии в виде соматотонии как расстройства влечений при последующем формировании постаддиктивной ипохондрии в ассоциации с акцентуациями психотипов.

**Заключение.** Подтверждена принадлежность постаддиктивной ипохондрии к регистру личностной психопатологии.

**Ключевые слова:** экзистенциальный криз, соматотония, аномический сдвиг, постаддиктивная ипохондрия.

**Objective:** to study the phenomenology of postaddictive hypochondria on new clinical cases.

**Material and methods.** 4 patients of the Borderline Personality Disorders Ward suffering from lingering non-delusional hypochondria were included into the study. The methods of the study — psychosomatic, anamnestic, dynamic.

**Results.** The study has found the leading link of the constitutional anomaly in the form of somatonia as a disturbance of drives with the subsequent formation of postaddictive hypochondria in association with the accentuations of psychotypes.

**Conclusion.** The study has proved that postaddictive hypochondria is on the register of personal psychopathologies.

**Key words:** existential crisis, somatonia, anomalous shift, postaddictive hypochondria.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 25-30

Postaddictive Hypochondria. Clinical Cases (Message 2)

S. V. Tolkanets

### Введение

Ипохондрия еще со времен Гиппократ и Галена считается тяжелым недугом. С развитием психиатрии выделены нозологически различные формы ипохондрии: бредовая ипохондрия, депрессивная (сенесто-ипохондрический вариант), обсессивная ипохондрия. Невротический регистр представлен вариантом соматоформного ипохондрического расстройства. Последние годы ознаменовались интересом и изучением ипохондрии в регистре личностной патологии [1], в частности, таким ее вариантом, как постаддиктивная ипохондрия [2]. Клиническое значение феномена рассматриваемого варианта небредовой ипохондрии определяется «стойким снижением социального функционирования и знаменующего начало жизненного пути» [3].

### Цель исследования

Продолжить изучение феноменологии постаддиктивной ипохондрии на новых клинических примерах.

### Материалы и методы

В первом сообщении [4] содержится информация об установленных неоднородных психотипах. В настоящем - приводятся результаты обследования 4 пациентов, у которых клиническая картина заболевания связана с динамикой расстройств личности (фазы, раз-

вития). В рамках продолжающегося исследования наблюдения нумеруются последовательно после первого сообщения (начиная с 4-го). Продолжительность заболевания составила 7-15 лет. Клиническое своеобразие феномена состоит в развитии болезни у лиц в первой половине жизни стеничных, активных, энергичных, однако после перенесенного паникоподобного приступа прежний активный стереотип жизни у них меняется на противоположный. Приступ острой фобии отличается от критериев панического расстройства (F41.0) большей продолжительностью, наличием патологических ощущений по типу сенестопатий, козвестезиопатий, выраженным отставленным эффектом. Подобные приступы соответствуют категории экзистенциальных кризов [5], протекают с переживанием угрозы жизни и здоровью, с тектоническим воздействием на сферу самосознания. Формируется полярный здоровью болезненный модус поведения с поглощенностью болезнью. Клиническая картина постаддиктивной ипохондрии наряду с указанными признаками определяется овладевающими представлениями об ущербе, нанесенном недугом соматическому благополучию [6].

**Наблюдение 4.** Пациент Е. П. К., 48 лет, ранее — водитель. Ранний анамнез без особен-

ностей. Рос, развивался нормально. Служил в армии 26 месяцев, из них 21 участвовал в боевых действиях. О последних после службы «не думал» (вытеснял), но в последнее время стал «задумываться» (переживать). Всю жизнь трудится водителем. До заболевания был социально адаптирован. Гордится выносливостью, тем, что 15 лет трудился в ночную смену. Длительно курил, в последние годы — бросил. Выпивает «немного», но систематически — «по-шоферски, в пятницу — 300 г». Толерантность высокая, к опохмелению не прибегает, запой отрицает. Первые недомогания появились 7 лет назад в виде головной боли, после алкогольных эксцессов (после чего «соблюдал меру») и развития артериальной гипертензии. Весной 2015 г. был спонтанный и продолжительный астенический эпизод с вялостью, с затруднением в работе. Летом пришел в себя. Заболел с августа 2015 г., когда в дороге (за рулем) стало плохо, оставил машину. При осмотре систолическая артериальная гипертензия составила 200 мм рт. ст. Организовано лечение на дневном стационаре. С тех пор трижды лечился в соматическом стационаре в связи с артериальной гипертензией. На фоне подъема артериального давления участились паникоподобные состояния, с патологическими телесными ощущениями по типу коэнестезии («мозг плавает, ноги и руки немеют»). Ошеломляющий характер последних, обусловил стойкий ипохондрический сдвиг с переосмыслением телесного самосознания, места в жизни, погруженностью в болезнь, с противоположным к долголетней жизненной активности сужением ареала поведения, ограничением передвижений («вернусь ли обратно»). Состояние усугубилось после смерти пациента в терапевтическом отделении. Расстроился ночной сон, аппетит, похудел на 15 кг. Активно жалуется на шум в голове, на патологические телесные ощущения (мозг плавает, тело отчуждается), главным образом на «боязнь». При расспросе отмечает неприсущую ему вялость, упадок (нежелание ничего делать), снижение гедонического качества, поглощенность болезнью. С детства имел признаки соматотонии: физически активный, постоянно в движении, работе. О себе говорит скупой, как об исключительно работающем и выносливом, исполнительном и аккуратном, «чувствительном к чужому горю», но внутренне сдержанном и неконфликтном. Личностный склад характеризуется чертами мягкой эпилептоидности. Доминанту сознания определяет болезнь с ограничением поведения шадящего распорядка дня. Главной жалобой является «боязнь ухудшения». Феноменологически преобладает тревога как флоттирующая, так и проспективная,

вторичные фобии (страх смерти, боязнь лифта, толпы, оставаться одному) с сужением поведенческого ареала. Тревога сочетается с оживлением в постлатентном периоде симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) — гипербдительности, раздражения вегетативной нервной системы с дрожью, потливостью, овладевающими представлениями, батальными реминесценциями. Фон настроения снижен в формате тревожной дистимии. Сопряженные с тревогой перманентные проявления соматодеперсонализации («ноги, как у робота»). В когнитивном плане — тревожная ригидность, налет застылости в облике. Наряду с истощаемостью, невыносливостью к банальным нагрузкам возникла непереносимость курения (бросил), жары (прекратил париться), потемнение в глазах в ортостазе. Эндокринная стигматизация — избыточный вес (исходный — 115 кг, с похудение в последнее время на 15 кг).

Ведущей представляется симптоматика тревожной ипохондрии с симптомами коэнестезии, катестезическими идеациями, ограничительным модусом поведения. Диагноз, поставленный в стационаре: «Органическое тревожное расстройство».

Резюме. Соматотония как ведущая конституциональная характеристика. Акцентуация эпитимного психотипа. Заболел после алкогольного эксцесса на фоне артериальной гипертензии, и последствий давней боевой психической травмы. Панический манифест с картиной экзистенциального криза с последующим ипохондрическим развитием. После стационарного лечения в 2016 г. на прием не обращался.

**Наблюдение 5.** Пациент Ч. В. И., 63 года, пенсионер. Наследственность психическими заболеваниями неотягощена. Старший из 2 детей. Детство благополучное. В школе успешен. Образование высшее техническое. Стойких увлечений не было. Не склонен вспоминать юношеский период. Работал по специальности. Отношения во второй семье хорошие. Имеет взрослую дочь. Много трудился, длительно руководителем — начальником цеха на «Белоруснефти». По натуре честолюбив, что оправдывалось отношением к делу и поглощенностью работой. Соматонический тип акцентуации, с культом активности, движений. В преморбиде черты экспансивности, мягкой эпилептоидности. Был неумным в работе, не знал покоя и наряду с производственной работой всегда был чем-то занят, устраивал чьи-то дела. Спортом не занимался, определенных увлечений не было, но и на досуге был активным и деятельным. Целиком отдавал себя работе. Отличается целеустремленностью, скрупулезностью в делах, исполнительностью. Сам требовал отдачи от подчиненных. В самохарактери-

стике отмечает, что не лишен был «гордыни», мог подтрунивать над кем-то. Всегда деятелен, с ощущением избытка сил.

В поле зрения психотерапевтов с 2005 г., когда лечился в отделении пограничных состояний (депрессивный эпизод). До этого по настоятельной рекомендации руководства оздоравливался в санатории, но от волнения не находил себе места. Вместо отдыха «только отмучился». После лечения — ремиссия до 2007 г., когда состояние ухудшилось после конфликта на работе. После приступа страха и потрясения случившимся (мировоззренческий перелом, утраты внутренней опоры) резко изменилась направленность поведения: из прежнего активной на охранительную. Неоднократно лечился, в том числе стационарно, в отделении пограничных состояний. В Республиканском научно-практическом центре психического здоровья дважды проходил курсовое лечение электросудорожной терапией (ЭСТ), однако эффекта не было. Признаков очерченной сезонности нет. За 10 лет болезни не отмечает определенного улучшения от проводимого лечения. Называет заболевание «затяжной депрессией». Неоднократно лечился в отделении неврозов. Выписывался с парциальным улучшением.

Автором статьи осмотрен осенью 2016 г. Главной жалобой называет унылое состояние. Поглощен болезнью, сетует на потерю жизненной перспективы. Отмечает апатию и отсутствие желаний. Некоторое ослабление напряжения происходит к вечеру. При ночном пробуждении голова занята бесплодными мыслями вокруг страдания. Выглядит бесцветным, с поникшим выражением и застывшей мимикой, с монотонным интонированием. Поглощен мучительной бездушностью, общим дискомфортом, ничего не радует. Пациент мнестически вполне сохранен при наличии идеаторной скованности. Внутреннюю картину болезни составляют напряжение, ощущение подспудного страха и смутного чувства угрозы существованию. Психопатология определяется картиной ипохондрической дистимии. Фиксирован на трудных обстоятельствах на последнем месте работы. Признаков суицидальной идеации не обнаруживает. Доминанту сознания составляет болезнь.

Резюме. После манифестации острой фобии с картиной экзистенциального криза формируется картина постаддиктивной ипохондрии со становлением полярных к гедонизму и соматотонии феноменов самоощаждения, ухода в болезнь. Сложный характер дистимии с неполной эндогенной структурой (в том числе в отсутствие эффекта от ЭСТ) и ипохондрической компонентой. Катамнез (2 года) — феноменология персистирующей депрессивной ипохондрии. В 2018 г.

трижды лечился в стационаре с диагнозом: «Рекуррентное депрессивное расстройство».

**Наблюдение 6.** Пациент Ш. В. Н., 62 года, пенсионер. В молодости ничем серьезным не болел. В зрелые годы выявлен хронический панкреатит (2014 г. — стационарное лечение), язвенная болезнь желудка. В последние годы — артериальная гипертензия, принимает коронал, лизоритин. По натуре — подвижный, энергичный, ответственный, целеустремленный. Характеризует себя как прямого («напрямую»), эмоционального, любит аккуратность. Спортом не занимался, но досуг проводил в движении. Ранее трудился на кафедре. В 90-е годы ушел на производство (геологом). В настоящее время на пенсии. Алкоголь потреблял в умеренных дозах, к настоящему времени прекратил. 18 лет назад лечился в психосоматическом отделении «по поводу стрессов.., в голову все лезло...». Принимал антидепрессанты. С тех пор были сезонные субдепрессии, однако за медицинской помощью не обращался. Как сказал пациент, 11 лет назад его «подломило», подразумевая под этим словом наметившуюся вялость, хрупкость, утомляемость. Подчинился директивному указанию на оздоровление, но в санатории против ожидания было тяжело, «еле высидел». Заболел неожиданно, после «криза». Был потрясен, до окончания обследования был впечатлен случившимся, мыслимыми последствиями. Тогда же бросил курить (после сорока лет курения). Начало болезни ведет от перенесенного приступа по типу раптуса. В последующем появились персистирующая тревожность, «внутренний страх» с абдоминальным дискомфортом, снижение побуждений, расстройство сна. Стационарное лечение проходил в отделении пограничных состояний дважды в 2016 году (F06.4). Изменился по натуре: прежде жизнерадостный стал «пресным». Мотивация претерпела полярное изменение с погружением в болезнь, ограничительным поведением. Стал «примерять болячки». Лечился у целителей, бабок, неоднократно у Федоры Коноховой (впечатлен ее пронизательностью, описаниями чудес). Настоящее ухудшение спонтанное — с начала осени 2016 г. Возобновились тревога, боязнь («что-то случилось»), вялость, бессонница, патологические телесные ощущения. Высказывал жалобы на «панический страх», предчувствие угрозы жизни. В статусе: витализированная астения с физическим компонентом (разбитостью), снижением мотиваций (с вечерним послаблением), ангедонией. Дистимия тревожной модальности, радикалом тоскливой агитации. Мысленный строй определяется нозофобией, страхом оставаться одному. В связи с последним ранее вызывал бригаду скорой помощи. Мышление с

метакогнитивными чертами: эскапизм, стремление к уединению, щепетильное отношение к распорядку и сну. Усматривается ипохондрический сдвиг, полярное переключение установок с прежде гедонистических на «жизнь в болезни». Во внутренней картине болезни представления об «исчерпании нервной системы, последствия криза».

**Резюме.** Соматония как ведущая характеристика темперамента. Преморбид с чертами экспансивности. Манифестация в виде паникоподобного приступа по типу экзистенциального криза с формированием ипохондрического модуса поведения. Катамнез 2 года. Обращается на прием в связи с перманентной тревогой. Состояние квалифицируется как органическое тревожное расстройство. Получает рексетин 30 мг/сут., кетилепт 50 мг на ночь, короткими курсами клоназепам.

**Наблюдение 7.** Пациент К. А. В., 47 лет. Данных об отягощенной наследственности нет. «Рос вспыльчивым и возбужденным», в семье были частые конфликты, так как «любил адреналин». Справлялся с учебой. Со школьных лет играл в футбол, занимался боксом. Служил в армии в стройбате. Окончил техникум по специальности «техник-механик». Продолжительное время жил с сожительницей. В настоящее время проживает с матерью. Привлекался к ответственности за хулиганство. Из перенесенных заболеваний — простудные без осложнений, множественные сотрясения головного мозга, ножевые ранения.

Субъективно по натуре живой, энергичный, «как живчик», любознательный. С другой стороны, «добрый», со стойкой привязанностью в эмоциональных отношениях («однолюб»). Усматривается смешанный — диссоциальный психотип, с чертами гипертимии. Исходно-подвижный, с исходной соматотонией, неумной энергией, до 30 лет был «активным». Справлялся с учебой, которую совмещал со спортом, продолжительно после школы играл в футбол, до 30 лет профессионально занимался боксом. Характеризует себя «активным», «неленивым», мог себя мобилизовать «в любой час», в том числе в ночное время. Был деятельным, «внутри все работало», трудился на нескольких участках, вел два бизнес-дела. Никогда не курил, отрицает злоупотребление алкоголем. Получал удовольствие от работы, от самоотдачи.

Болен с 40 лет, когда после ряда психотравм (смерти друга и главным образом - разрыва продолжительных отношений с подругой, о чем сильно переживал: «разлука потрясла») появилась тревога, раздражительность. «Пришел в себя» после нескольких месяцев переживаний. Непосредственно заболеванию предшествовала простуда, после чего возникла тре-

вожная дистимия. Ранее осматривался автором статьи — в 2010 г. с квалификацией (эпизода) анестетической депрессии. После стационарного лечения «все было очень хорошо». В последующем ремиссионные состояния сокращались. Признаки очерченного первичного паникоподобного приступа не прослеживаются, но перманентно нарастают расстройства анестетического круга, с генерализацией сенестоалгий, коэнстетических расстройств, на высоте которых за сравнительно короткое время сформировался ипохондрический сдвиг. В период 2010–2015 гг. девять раз лечился в отделениях разного профиля Гомельской областной клинической психиатрической больницы. Диагнозы: «Органическое тревожное расстройство», «Рекуррентное депрессивное расстройство», «Органическое депрессивное расстройство» (ГУ «РНПЦ психического здоровья»). В 2014 г. намечался некий «просвет». Но с 2015 г. и до сих пор (2018 г.) пребывает в болезненном состоянии.

Утверждает, что расстройства всегда одностипные. Разбросан в жалобах с аффективной иллюстрацией измененности тела (икроножных мышц, рта, шеи, спины). Считает, что ему нужно сделать МРТ позвоночника, на замечание, что обследование проводилось, отвечает: «смотрели нижнюю часть, а у меня проблема в верхней». Многоречив, перебивает врача. Признает вялость, «нет сил». Выглядит безрадостным, не выделяя снижение настроения как главную жалобу. На лице — вымученная гримаса, но при отвлечении оживает, адекватно реагирует на обращение. Сохранность рефлексии, конгруэнтность эмоциональных реакций. Сожалеет о потере себя. Время от времени по привычке (в отделении) хочет провести физическую разминку.

**Резюме.** В преморбиде наблюдаются черты соматотонии с явлениями физической аддикции на первом, доболезненном, этапе жизни (упоеание силой, энергетикой, культом движений, трудоголизмом). Мягкая акцентуация преимущественно диссоциального психотипа. После психотравмы — протрагированная депрессивная реакция с трансформацией в феноменологию соматизированной дистимии, аномический сдвиг самосознания с полярным к прежнему активному поведению модусом затяжной ипохондрии.

В динамике заболевание протекает в виде 2 затяжных соматизированных фаз.

Катамнез 1 год. Редко обращается на прием. Лечился 08.01–23.03.2018 г. в общем отделении и дневном стационаре ГОКПБ с диагнозом: «Смешанное расстройство личности F 61.0». Не работает. Живет на сбережения и средства матери.

#### **Результаты и обсуждение**

Все пациенты осматривались на этапе развернутой ипохондрии или на отдаленном этапе

ее формирования. Особенностью случаев было резкое изменение самосознания и поведения после тяжелого паникоподобного манифеста, относимого к формату экзистенциального криза [6]. С другой стороны, такие пациенты исходно отличались высокими жизненным тонусом, выносливостью и работоспособностью. Всех обследованных отличало наличие в преморбиде соматотонии [7]. Тем контрастнее к прежнему образу жизни выглядела «жизнь в болезни». В одном случае патология развивалась на фоне последствия давней боевой психической травмы. В трех случаях определялась соматическая патология, главным образом, артериальная гипертензия. Триггером в двух случаях был предварительный алкогольный эксцесс, в двух — конфликты: производственный и психотравмирующий.

Характеристики психотипов. Эпитимная акцентуация первых трех наблюдений с радикалом экспансивности. Консультативный осмотр уступает возможностям углубленного клинического обследования, поэтому в этих случаях не исключается латентная акцентуация диссоциального типа. Явная акцентуация преимущественно диссоциального психотипа определяется в 1-м наблюдении второго сообщения. Ведущими проявлениями рассмотренных случаев является витализированная астения, множественные патологические телесные ощущения, соучастие аффективных расстройств, придающих вид тревожно-ипохондрической депрессии.

По характеру течения. В одном случае зафиксированы 2 затяжные соматизированные фазы (по 2 г.), в остальных — признаки ипохондрического развития. В 4-м наблюдении (катамнез 2 г.) пациент после стационарного лечения в 2016 г. на прием не обращался. В 5-м наблюдении (катамнез 2 г.) — феноменология персистирующей тревожно-депрессивной ипохондрии. В 2018 г. трижды лечился в стационаре с диагнозом: «Рекуррентное депрессивное расстройство». В 6-м наблюдении периодически (катамнез 2 г.) обращается на прием в связи с перманентной тревогой. Состояние квалифицируется как органическое тревожное расстройство. Катамнез 7-го наблюдения — 1 год. Редко обращается на прием. Лечился 08.01-23.03.2018 г. в общем отделении и дневном стационаре ГОКПБ с диагнозом: «Смешанное расстройство личности F 61.0». Не работает. Находясь в стационаре, пациенты получали профильные препараты в рутинных дозах.

Всем пациентам присущи конституциональные особенности в виде соматотонии. В первые десятилетия жизни это качество не привлекает внимания клиницистов, так как это социально приемлемо, субъективно — эмоционально положительно, сопровождается куль-

том движений, тела. Помимо динамических характеристик соматотонии имеет отношение к эндотимическому базису личности, сфере инстинктов, влечений, относится к патохарактерологическим аномалиям стенического, экспансивного типа [8], что в наибольшей степени характерно для истеро-возбудимой акцентуации. На имеющемся материале в полной мере диссоциативный психотип был в одном случае (7-м наблюдении) с его мягкими проявлениями и в ассоциации с эпитимными чертами в остальных примерах. В нашем исследовании не было случаев явной асоциальной направленности поведения, психотипы представлены мягким вариантом диссоциальной акцентуации (концепция «успешного психопата») [9]. Последующий за экзистенциальным кризом аномический сдвиг сопровождается становлением противоположных по отношению к доболезненным проявлениям аддикции феноменов (медицинская аддикция), заместивших прежние пристрастия. В динамике трансформация психопатологических комплексов подчинена закономерностям динамики расстройства личности в сфере влечений. Прежний культ движений трансформируется в медицинскую аддикцию как приверженность обращения за медицинской помощью, многочисленным обследованиям.

#### Заключение

Установление личностного регистра постаддиктивной ипохондрии важно, поскольку соотнобразуется с динамикой, прогнозом. Энергичное купирование панических расстройств, адекватная курсовая терапия тревожно-депрессивной ипохондрии позволяют в дальнейшем проводить профильную психологическую коррекцию. На отдаленных этапах при сохраняющейся резидуальной симптоматике оздоровительная активность пациентов приобретает формы, сопоставимые с прежними рискованными увлечениями, спортивной аддикцией или экстремальными видами (купание в проруби, многокилометровые пробежки, увлечение йогой, лечебным голоданием, вегетарианством и пр.) [6]. С учетом неизменности конституционального паттерна можно коррегировать его для формирования адаптивного варианта аддикции здоровья («ипохондрия здоровья»).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волель БА. Небредовая ипохондрия (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2009;02:49-62.
2. Смулевич АБ, Волель БА, Романов ДВ. Постаддиктивная ипохондрия как проявление динамики диссоциального расстройства личности. *Психические расстройства в общей медицине*. 2008;03:4-11.
3. Смулевич АБ, Тиганов АС, Дубницкая ЭБ и др. Цит. по кн. Ипохондрия и соматоформные расстройства. Под ред. А. Б. Смулевича; АМН, НИИ клинич. психиатрии. Москва, РФ: Логос; 1992. 175 с.
4. Толканец СВ. Постаддиктивная ипохондрия. *Клинические иллюстрации. Проблемы здоровья и экологии*. 2017;3:53.
5. Дубницкая ЭБ, Романов ДВ. Транзиторные психозы с картиной экзистенциальных кризов. *Психиатрия*. 2007;4 (28):24-34.

6. Романов ДВ. Экзистенциальные кризисы в дебюте небредовой ипохондрии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008. 24 с.

7. Смуглевич АБ. Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии. Москва, РФ: Медицинское информационное агентство; 2012. 223 с.

8. Психосоматические расстройства в клинической практике. Под ред. акад. РАН Смуглевича АБ. Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2016. 776 с.

9. Hall JR, Benning SD. The "successful psychopath". Adaptive and Subclinical Manifestations of Psychopathy in the General Population. In: Handbook of Psychiatry. Ed Ch J Patrick. 2006. p. 459-478.

#### REFERENCES

1. Volel' BA. Nebredovaja ipohondrija (obzor literatury). *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2009; 02: 49-62. (in Russ.)

2. Smulevich AB, Volel' BA, Romanov DV. Postaddiktivnaja ipohondrija kak projavlenie dinamiki dissocial'nogo rasstrojstva lichnosti. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2008; 03: 4-11. (in Russ.)

3. Smulevich AB, Tiganov AS, Dubnickaja JeB i dr. Cit. po kn. Ipohondrija i somatofornnye rasstrojstva. Pod red. A. B. Smulevicha; AMN, NII klinich. psihiatrii. Moskva, RF: Logos; 1992. 175 s. (in Russ.)

4. Tolkanec SV. Postaddiktivnaja ipohondrija. Klinicheskie illjustracii. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2017; 3:53. (in Russ.)

5. Dubnickaja JeB, Romanov DV. Tranzitomye psihozy s kartinoj jekzistencial'nyh krizov. *Psihiatrija*. 2007; 4(28):24-34. (in Russ.)

6. Romanov DV. Jekzistencial'nye krizy v debjute nebredovoj ipohondrii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2008. 24 s. (in Russ.)

7. Smulevich AB. Rasstrojstva lichnosti. Traektorija v prostanstve psihicheskoj i somaticheskoj patologii. Moskva, RF: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2012. S. 223. (in Russ.)

8. Psihosomaticheskie rasstrojstva v klinicheskoj praktike. Pod red. akad. RAN Smulevicha AB. Moskva, RF: MEDpress-inform; 2016. 776 s. (in Russ.)

9. Hall JR, Benning SD. The "successful psychopath". Adaptive and Subclinical Manifestations of Psychopathy in the General Population. In: Handbook of Psychiatry. Ed Ch J Patrick. 2006. p. 459-478.

Поступила 13.12.2018

УДК 616.33-002

## ВЛИЯНИЕ ЭРАДИКАЦИИ МИКРООРГАНИЗМА *HELICOBACTER PYLORI* НА РИСК РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева

Учреждение образования

«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

г. Витебск, Республика Беларусь

**Цель:** провести проспективную оценку эндоскопической картины слизистой оболочки (СО) желудка после выполненной эрадикационной терапии среди пациентов с ревматоидным артритом (РА), длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

**Материал и методы.** В исследование было включено 116 пациентов с РА, которые в течение длительного времени принимали НПВС и имели хеликобактерную инфекцию. Повторное обследование для выявления гастропатии, индуцированной приемом НПВС (НПВС-гастропатии), после проведенного лечения выполнено у 45 пациентов, получавших эрадикационную терапию, и у 16 обследованных из группы сравнения через 0,50 (0,25; 0,91) года.

**Результаты.** При оценке результатов эндоскопического исследования СО желудка не было выявлено статистически значимых различий между группой с успешной эрадикацией *H. pylori* и группой сравнения по частоте возникновения НПВС-гастропатии ( $\chi^2=0,03$ ;  $p=0,863$ ; 1,63; 95% ДИ: 0,30–8,89).

**Заключение.** Успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*, проведенная на фоне длительного приема НПВС у пациентов с РА, которые и в дальнейшем продолжали принимать эти лекарственные средства, не влияла на частоту развития гастродуоденальных эрозий и язв.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, нестероидные противовоспалительные средства, эрадикация, *Helicobacter pylori*.

**Objective:** to perform the prospective assessment of the endoscopic picture of the gastric mucous membrane (MM) after the performed eradication therapy among patients with rheumatoid arthritis (RA) who have been taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a long time.

**Material and methods.** The study included 116 RA patients who had been taking NSAIDs for a long time and were infected with *Helicobacter pylori*. The re-examination aimed at the identification of gastropathy induced by the intake of NSAIDs (NSAIDs-gastropathy) after the treatment was performed in 45 patients who had undergone the eradication therapy and in 16 patients from the comparison group after 0.5 (0.25; 0.91) year.

**Results.** During the assessment of the results of the endoscopic examination of the gastric MM, no statistically significant difference was found in the incidence rates of NSAID gastropathy between the group with the successful eradication of *Helicobacter pylori* and the comparison group ( $\chi^2=0.03$ ;  $p=0.863$ ; 1.63; 95% CI: 0.30–8.89).

**Conclusion.** The successful eradication of the *Helicobacter pylori* microorganisms, which was performed against the background of the long-term intake of NSAIDs in the RA patients who continued to take them did not affect the frequency of occurrence of gastroduodenal erosions and ulcers.

**Key words:** rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, eradication, *Helicobacter pylori*.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 30-35

The Effect of Eradication of the *Helicobacter Pylori* Microorganisms on the Risk of the Development of Gastropathy Associated with the Intake of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

S. I. Pimanov, E. V. Makarenko, E. A. Dikareva

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают одно из основных мест в симптоматическом лечении у пациентов с ревматологическими заболеваниями [1, 2]. В последние годы прием данных лекарственных средств увеличился в связи с их способностью оказывать выраженный противовоспалительный и анальгетический эффекты [3, 4].

В то же время прием НПВС может приводить к развитию эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки. Также использование НПВС может сопровождаться развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений, таких как перфорация, кровотечение, пенетрация [5, 6, 7, 8, 9].

Микроорганизм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) приводит к развитию эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки и сейчас рассматривается как независимый фактор риска развития гастропатии, индуцированной приемом НПВС (НПВС-гастропатии) [10, 11].

В настоящее время НПВС и *H. pylori* являются двумя основными причинами эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны [12]. В то же время вопрос об одновременном влиянии НПВС и микроорганизма *H. pylori* на риск развития эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны остается предметом многочисленных дискуссий [13, 14].

Использование НПВС и наличие хеликобактерной инфекции являются независимыми факторами риска возникновения пептических язв, однако механизмы взаимодействия между ними нуждаются в дальнейшем изучении. Характер влияния взаимосвязи между этими двумя факторами на риск развития повреждения слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны и возникновения морфологических изменений СО желудка противоречив. Данные выполненных исследований показали, что микроорганизм *H. pylori* может как способствовать неблагоприятному воздействию НПВС и приводить к развитию эрозивно-язвенных осложнений, так и оказывать защитное действие. В настоящее время существуют различные механизмы взаимодействия между микроорганизмом *H. pylori* и приемом НПВС в развитии эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки [15, 16, 17, 18].

Современные международные рекомендации гласят о том, что эрадикация микроорганизма *H. pylori* необходима всем пациентам при планировании терапии НПВС [10]. В настоящее время имеются многочисленные доказательства тесной взаимосвязи между микроорганизмом *H. pylori* и приемом НПВС. В то же время существует небольшое количество данных о воздействии эрадикации *H. pylori* на частоту развития НПВС-гастропатии среди пациентов, дли-

тельно принимающих НПВС. Также пока еще остается нерешенным вопрос о необходимости проведения эрадикационной терапии среди тех, кто уже в течение длительного времени применяет НПВС.

#### **Цель исследования**

Провести проспективную оценку эндоскопической картины СО желудка после проведенной эрадикационной терапии среди пациентов с ревматоидным артритом (РА), нуждающихся в длительном использовании НПВС.

#### **Материал и методы**

В проспективное исследование было включено 116 пациентов с РА, которые использовали НПВС постоянно в течение длительного времени. Среди них было 94 женщины и 22 мужчины. Все участники исследования были старше 18 лет и имели хеликобактерную инфекцию. Для постановки диагноза РА применялись критерии Американской коллегии ревматологов (1987) [19]. Критерии включения в исследование: отсутствие приема антисекреторных лекарственных средств за две недели до исследования и эрадикации микроорганизма *H. pylori* в анамнезе. Также за четыре недели до начала исследования пациенты не должны были принимать антибактериальные лекарственные средства и/или препараты, содержащие висмут. Все пациенты подписали информированное согласие. Данная работа была одобрена этическим комитетом.

Средний возраст участников исследования был 50,5 (45,5; 56,5) года. В работе для описательной статистики применялась медиана (Me) и интерквартильный интервал (25; 75). Все пациенты, включенные в исследование, длительное время использовали НПВС в стандартной дозе и продолжали принимать данные лекарственные средства в дальнейшем. Участники исследования принимали следующие НПВС: нимесулид, диклофенак, мелоксикам или индометацин. Длительность приёма НПВС была 5,0 (3,0; 10,0) года. Медиана длительности заболевания РА составила 6,0 (3,0; 10,0) года.

Всем обследованным проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с выполнением биопсии СО желудка. При выявлении на ЭГДС эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны диагностировали наличие НПВС-гастропатии.

Для идентификации микроорганизма *H. pylori* применялся быстрый уреазный тест производства УП «Семпер» (Республика Беларусь) и морфологический анализ биоптатов, которые были получены во время выполнения ЭГДС.

Хеликобактерная инфекция диагностировалась при позитивном результате быстрого уреазного теста и/или при выявлении микроорганизма *H. pylori* хотя бы в одном биоптате СО желудка.

Для разделения пациентов на группы применялась рандомизация методом жребия. После проведения рандомизации были сформированы две группы пациентов. Обследованным, включенным в первую группу (I группа), была проведена эрадикация микроорганизма *H. pylori*. Пациентам, вошедшим во вторую группу (II группа), антихеликобактерная терапия не выполнялась. Обследованные I и II групп до включения в исследование принимали НПВС постоянно в течение длительного времени и продолжили их использование после его завершения.

Участникам исследования I группы, в которую было включено 57 пациентов, была проведена антихеликобактерная терапия. Для проведения эрадикации микроорганизма *H. pylori* применялось лечение трехкомпонентными антихеликобактерными схемами. В первую схему (схема ОКА) был включен омепразол в стандартной дозе по 20 мг два раза в сутки + 500 мг кларитромицина два раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг два раза в сутки. Во вторую схему (схема ЛКО) вошел лансопризол в стандартной дозе 30 мг два раза в сутки + кларитромицин по 500 мг два раза в сутки и орнидазол по 500 мг также по два раза в сутки. В соответствии с данными схемами пациенты принимали одновременно все три лекарственных средства в течение семи дней. 40 обследованных получали антихеликобактерную терапию в соответствии с протоколом ОКА, а 17 участников исследования принимали лечение в соответствии со схемой ЛКО.

В группу сравнения было включено 59 участников исследования (II группа), которые принимали ингибитор протонной помпы (20 мг омепразола один раз в сутки). Обследованным из группы сравнения эрадикационная терапия не проводилась.

Пациенты обеих групп (группа, где выполнялась эрадикационная терапия, и группа сравнения) не различались по возрасту ( $p > 0,05$ ), длительности течения РА ( $p > 0,05$ ) и продолжительности использования НПВС ( $p > 0,05$ ).

Контроль успешности эрадикации микроорганизма *H. pylori* выполняли не ранее, чем через 2 месяца после проведения эрадикационной терапии. При этом за две недели до выполнения повторной ЭГДС с биопсией участники исследования не должны были принимать антисекреторные и антибактериальные лекарственные средства. Успешная эрадикация определялась при одновременном отрицательном результате быстрого уреазного теста и гистологического исследования биоптатов СО желудка.

Оценка эндоскопических эффектов влияния эрадикационной терапии на риск возникновения эрозий и язв гастродуоденальной зоны

у обследованных, которые длительное время используют НПВС, проводилась через 0,50 (0,25; 0,91) года после эрадикации *H. pylori* у 45 участников исследования I группы и у 16 пациентов группы сравнения (II группа), где антихеликобактерная терапия не выполнялась.

Для статистической обработки данных, полученных в ходе выполнения исследования, применялась система для статистического анализа данных «Statistica», 10.0 (разработчик корпорация «Dell»). Оценка соответствия нормальному распределению осуществлялась с применением W-теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk W-test) и теста Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov one-sample test). Использовалась следующая описательная статистика: медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили (P25; P75). Анализ двух групп по количественному признаку осуществлялся методом непараметрической статистики U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney). При статистическом анализе бинарных переменных применялся непараметрический метод с использованием  $\chi^2$  и точный критерий Фишера (Fisher exact). Если было необходимо, то использовалась поправка Йетса. Различия между двумя группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Повторное исследование было проведено через 0,50 (0,25; 0,91) года после эрадикационной терапии. В ходе оценки результатов эрадикационной терапии было выявлено, что у 8 (17,8 %) из 45 пациентов определялся микроорганизм *H. pylori*. Следовательно, частота успешной антихеликобактерной терапии равнялась 82,2 %.

Таким образом, в данной работе была проведена оценка эндоскопических эффектов у пациентов с успешной эрадикационной терапией (37 человек, I группа) и среди участников исследования, которым не выполняли эрадикацию микроорганизма *H. pylori* (16 участников группы сравнения, II группа).

Исходно в I группе НПВС-гастропатия была выявлена у 14 (37,8 %) из 37 участников исследования, у которых была диагностирована успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*. Эрозии гастродуоденальной зоны были определены у 10 обследованных (27 %), из них у 7 пациентов (18,9 %) выявлялись эрозии желудка, а у 3 (8,1 %) — двенадцатиперстной кишки. В двух случаях (5,4 %) были зарегистрированы язвы желудка, а в одном (2,7 %) — язва двенадцатиперстной кишки. Также у 1 пациента (2,7 %) в ходе проведения ЭГДС одновременно была диагностирована и эрозия желудка, и эрозия двенадцатиперстной кишки.

Исходно в группе сравнения, где антихеликобактерная терапия не проводилась (II груп-



па), эрозивно-язвенные повреждения СО гастродуоденальной зоны были диагностированы у 7 (43,8 %) человек из 16 обследованных. Эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки были выявлены у 6 (37,5 %) участников исследования. Язва желудка была определена у 1 (6,3 %) пациента. У 9 (56,2 %) обследованных эрозии и язвы гастродуоденальной зоны не были диагностированы. До начала лечения статистически значимые различия между двумя группами по частоте развития НПВС-гастропатии отсутствовали ( $\chi^2 = 0,01$ ;  $p = 0,922$ ; 0,78; 95 % ДИ: 0,24–2,57).

В группе обследованных с успешной антихеликобактерной терапией через 0,50 (0,25; 0,91) года НПВС-гастропатия была определена у 7 (18,9 %) из 37 участников исследования. У 6 (16,2 %) пациентов выявлены эрозии СО желудка, а у 1 (2,7 %) участника исследования диагностирована язва двенадцатиперстной кишки. У 30 (81,1 %) обследованных НПВС-гастропатия отсутствовала.

Через 0,50 (0,25; 0,91) года среди участников исследования из группы сравнения (II группа) НПВС-гастропатия, а именно, эрозия СО желудка была определена у 2 (12,5 %) из 16 пациентов. В целом же через 0,50 (0,25; 0,91) года между группой сравнения и группой с успешной антихеликобактерной терапией статистически значимые различия по частоте возникновения эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных постоянным длительным использованием НПВС, отсутствовали ( $\chi^2 = 0,03$ ;  $p = 0,863$ ; 1,63; 95 % ДИ: 0,30–8,89).

Таким образом, полученные данные указывают на то, что успешная эрадикация *H. pylori* не приводит к снижению частоты НПВС-гастропатии.

Ф. К. Chan и соавт. [20, 21] оценивали эффект антихеликобактерной терапии среди тех, кто только начинал лечение НПВС. В одной работе Ф.К. Chan и соавт. был выявлен положительный эффект эрадикации микроорганизма *H. pylori* у пациентов до начала терапии НПВС, который проявлялся в уменьшении случаев развития НПВС-индуцированных язв [20]. В другой — оценивался эффект антихеликобактерной терапии, которая была выполнена до назначения НПВС, по сравнению с лечением омега-3. В данной работе было определено значительное снижение риска развития язв гастродуоденальной зоны среди лиц с успешной эрадикацией *H. pylori* по сравнению с теми, кому для профилактики эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны, индуцированных использованием НПВС, было рекомендовано принимать омега-3 [21].

В настоящее время существуют противоречивые данные о совместном влиянии микроорганизма *H. pylori* и продолжительном использовании НПВС на частоту возникновения НПВС-гастропатии. В мета-анализе J.Q. Huang и соавт. было показано, что отношение шансов риска развития язв у пациентов, принимающих НПВС, у которых был выявлен микроорганизм *H. pylori*, составляет 61,1 (9,98–373) в сравнении с теми обследованными, у которых не диагностировалась хеликобактерная инфекция и отсутствовал прием НПВС. Среди пациентов, использующих НПВС, присутствие микроорганизма *H. pylori* сопровождалось возрастанием риска развития язв в 3,53 раза. А у участников исследования, имеющих микроорганизм *H. pylori*, применение НПВС приводило к увеличению риска развития язв в 3,55 раза [1].

С другой стороны, в исследовании N. Ishikawa и соавт. не было выявлено различий по частоте встречаемости НПВС-гастропатии среди пациентов с РА, использующих НПВС, в зависимости от присутствия или отсутствия хеликобактерной инфекции [22]. В другом проспективном исследовании также не определялось различий по частоте возникновения НПВС-индуцированных повреждений гастродуоденальной зоны через 4–7 лет между группой, в которой была выполнена успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*, и группой обследованных, которым не проводили антихеликобактерную терапию [23].

Также существует вероятность того, что при длительном применении НПВС микроорганизм *H. pylori* может оказывать протективный эффект на СО желудка и двенадцатиперстной кишки. В работе М. Kunovská и соавт. было определено, что у пациентов, принимающих НПВС, у которых был выявлен микроорганизм *H. pylori*, наблюдалось снижение эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки по сравнению с теми обследованными, у которых было диагностировано отсутствие хеликобактерной инфекции [24].

Данные противоречия, полученные в различных работах, возможно связаны со сложным взаимодействием между микроорганизмом *H. pylori* и использованием НПВС, методической неоднородностью этих исследований и разнообразными ответами хозяина. Следовательно, проблема совместного влияния хеликобактерной инфекции и НПВС на риск развития НПВС-гастропатии имеет как мировую актуальность, так и региональное значение.

#### **Заключение**

1. Успешная эрадикация *H. pylori* у пациентов с РА, длительно использующих НПВС, составила 82,2 %.

2. Успешная антихеликобактерная терапия у пациентов, постоянно принимающих НПВС до эрадикации микроорганизма *H. pylori* и продолжавших их прием в дальнейшем, не сопровождалась уменьшением частоты развития НПВС-гастропатии ( $\chi^2 = 0,03$ ;  $p = 0,863$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2.
- Дикарева ЕА, Макаренко ЕВ, Пиманов СИ. Оценка риска развития гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств, на основе международных согласительных документов. *Вестн ВГМУ*. 2015;14(5):39-45.
- Пиманов СИ, Дикарева ЕА, Макаренко ЕВ. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):95-99.
- Пиманов СИ, Семенова ЕВ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Гастроудоденальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям. *Consilium Medicum Гастронэнт*. 2009;11(8):13-20.
- Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
- Дикарева ЕА, Макаренко ЕВ, Пиманов СИ. Прогнозирование развития гастропатии, индуцируемой нестероидными противовоспалительными средствами у пациентов с ревматоидным артритом. *Вестн ВГМУ*. 2015;14(5):46-56.
- Дикарева ЕА. Влияние приверженности лечению ингибиторами протонной помпы на частоту возникновения гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств. *Вестн ВГМУ*. 2015;14(1):41-47.
- Пиманов СИ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Профилактика неблагоприятных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов: правила выбора. *Мед Совет*. 2012;(9):68-71.
- Пиманов СИ, Макаренко ЕВ, Дикарева ЕА. Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск. *Мед Совет*. 2018;(3):26-31.
- Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Рекомендации Маастрихт V Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. *Consilium Medicum Гастронэнт*. 2017;19(8.1):8-27.
- Пиманов СИ, Семенова ЕВ, Макаренко ЕВ, Королева ЮИ. Рекомендации международных согласительных документов по профилактике рака желудка и рецидивов гастроудоденальной язвы. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):9-15.
- Пиманов СИ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний: проверенные истины и новые рекомендации. *Мед Совет*. 2012;(3):22-28.
- Kono Y, Okada H, Takenaka R, Miura K, Kanzaki H, Hori K, et al. Does Helicobacter pylori exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut Liver*. 2016;10(1):69-75. doi: 10.5009/gnl14372.
- Дикарева ЕА, Воропаева АВ, Макаренко ЕВ, Пиманов СИ. Значение генов *Helicobacter pylori* в развитии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;(2):37-41.
- De Leest HTJ, Steen KS, Bloemena E, Lems WF, Kuipers EJ, Van de Laar MAFJ, et al. Helicobacter pylori eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):140-146. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181595b40.
- Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroudodenal damage: correlation with Helicobacter pylori, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol*. 2001;54(7):521-525.
- Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L, Aleotti A, Trevisani L, Ruina M, et al. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol*. 1995;48(6):553-555.
- McCarthy DM. Helicobacter pylori infection and gastroudodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;187:91-97.

19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-324.

20. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350(9083):975-979.

21. Chan FKL, To KF, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9300):9-13.

22. Ishikawa N, Fuchigami T, Matsumoto T, Kobayashi H, Sakai Y, Tabata H, et al. Helicobacter pylori infection in rheumatoid arthritis: effect of drugs on prevalence and correlation with gastroudodenal lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):72-77.

23. Дикарева ЕА, Матвеев МЕ, Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Клинические, эндоскопические и морфологические эффекты эрадикации Helicobacter pylori у пациентов, длительно использующих нестероидные противовоспалительные средства. *Вестн ВГМУ*. 2014;13(5):52-59.

24. Kunovská M, Díte P, Lata J, Dolina J, Prásek J. Helicobacter pylori negative gastroudodenal lesions in subjects treated with NSAID. *Vnitř Lek*. 2000;46(7):384-386.

#### REFERENCES

- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2.
- Dikareva EA, Makarenko EV, Pimanov SI. Ocenka riska razvitiya gastropatii, inducirovannoj priyomom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv, na osnove mezhdunarodnyh soglasitel'nyh dokumentov. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):39-45. (in Russ.)
- Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. Kak umen'shit' gastrointestinal'nyj risk pri ispol'zovanii nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):95-99. (in Russ.)
- Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Ruselik EA. Gastroudodenal'nye yazvy, vyzyvayemye antiagregantnymi i nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: profilaktika po novym rekomendacijam. *Consilium Medicum Gastroehnterol*. 2009;11(8):13-20. (in Russ.)
- Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
- Dikareva EA, Makarenko EV, Pimanov SI. Prognozirovanie razvitiya gastropatii, inducirovannoj nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami u pacientov s revmatoidnym artritom. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):46-56. (in Russ.)
- Dikareva EA. Vliyanie priverzhenosti lecheniyu ingibitorami protonnoj pompy na chastotu vozniknoveniya gastropatii, inducirovannoj priyomom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv. *Vestn VGMU*. 2015;14(1):41-47. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Profilaktika neblagopriyatnyh ehffektov nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: pravila vybora. *Med Sovet*. 2012;(9):68-71. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Antisekretornaya terapiya: ubeditel'naya pol'za i potencial'nyj risk. *Med Sovet*. 2018;(3):26-31. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV. Rekomendacii Maastriht V Florentijskogo konsensusa po lecheniyu helikobakternoj infekcii. *Consilium Medicum Gastroehnterol*. 2017;19(8.1):8-27. (in Russ.)
- Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Koroleva YUI. Rekomendacii mezhdunarodnyh soglasitel'nyh dokumentov po profilaktike raka zheludka i recidivov gastroudodenal'noj yazvy. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):9-15. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Farmakoterapiya kislotozavisimyh zabolevanij: proverennye istiny i novye rekomendacii. *Med Sovet*. 2012;(3):22-28. (in Russ.)
- Kono Y, Okada H, Takenaka R, Miura K, Kanzaki H, Hori K, et al. Does Helicobacter pylori exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut Liver*. 2016;10(1):69-75. doi: 10.5009/gnl14372.
- Dikareva EA, Voropaeva AV, Makarenko EV, Pimanov SI. Znachenie genov Helicobacter pylori v razvitiy gastropatii, inducirovannoj priyomom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2015;(2):37-41. (in Russ.)

15. De Leest HTJ, Steen KS, Bloemena E, Lems WF, Kuipers EJ, Van de Laar MAFJ, et al. Helicobacter pylori eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):140-146. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181595b40.
16. Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with Helicobacter pylori, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol*. 2001;54(7):521-525.
17. Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L, Aleotti A, Trevisani L, Ruina M, et al. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol*. 1995;48(6):553-555.
18. McCarthy DM. Helicobacter pylori infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;187:91-97.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-324.
20. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350(9083):975-979.
21. Chan FKL, To KF, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9300):9-13.
22. Ishikawa N, Fuchigami T, Matsumoto T, Kobayashi H, Sakai Y, Tabata H, et al. Helicobacter pylori infection in rheumatoid arthritis: effect of drugs on prevalence and correlation with gastroduodenal lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):72-77.
23. Dikareva EA, Matveenko ME, Pimanov SI, Makarenko EV. Klinicheskie, ehndoskopicheskie i morfologicheskie ehffekty eh-radikacii Helicobacter pylori u pacientov, dlitel'no ispol'zuyushchih nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva. *Vestn VGMU*. 2014;13(5):52-59. (in Russ.)
24. Kunovská M, Dite P, Lata J, Dolina J, Prásek J. Helicobacter pylori negative gastroduodenal lesions in subjects treated with NSAID. *Vnitř Lek*. 2000;46(7):384-386.

Поступила 06.02.2019

УДК 618.14-07:618.177  
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ  
И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ FoxP3 И CD56 В ЭНДОМЕТРИИ

Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин

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

**Цель:** оценить клинические особенности пациенток с бесплодием и определить иммуногистохимические показатели эндометрия с использованием маркеров локального иммунитета.

**Материалы и методы.** Изучены клинико-анамнестические особенности, экспрессия FoxP3 и CD56 в эндометрии у пациенток с бесплодием. Биопсию эндометрия у пациенток проводили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9-й день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

**Результаты.** Всего обследовано 55 пациенток репродуктивного возраста. В основную группу вошли 40 (72,73 %) пациенток с бесплодием, группу сравнения составили 15 (27,27 %) пациенток без патологии репродуктивной функции, проходивших обследование с целью прегравидарной подготовки. У пациенток с бесплодием отмечена высокая частота внутриматочных манипуляций — 22,50 % ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p = 0,05$ ), у пациенток группы сравнения указанные хирургические операции не проводились. При иммуногистохимическом исследовании эндометрия хронический эндометрит диагностирован у 37 (92,50 %) пациенток с бесплодием и у 2 (13,33 %) пациенток группы сравнения ( $\chi^2 = 33,14$ ;  $p < 0,001$ ). Экспрессия CD56 в эндометрии составила 15,30 (12,60; 18,60) у пациенток с бесплодием и 4,90 (4,00; 5,60) — у пациенток группы сравнения ( $z = 4,96$ ,  $p < 0,001$ ). Экспрессия FoxP3 составила 3,00 (2,30; 3,70) в основной группе, в группе сравнения данный показатель не определен ни у одной пациентки ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Частота встречаемости хронического эндометрита у пациенток с бесплодием более чем в 7 раз ( $p < 0,001$ ) превышала аналогичный показатель у женщин в группе сравнения. У женщин основной группы в эндометрии определялись более высокие значения ( $p < 0,001$ ) показателей локального иммунитета CD56 и FoxP3. Высокая экспрессия FoxP3 и CD56 в эндометрии у пациенток с бесплодием, вероятно, обуславливает локальные нарушения иммунного ответа, что ухудшает прогноз наступления и вынашивания беременности. Фактором риска хронического эндометрита являются частые внутриматочные манипуляции, что необходимо учитывать при выборе методов обследования пациенток с бесплодием.

**Ключевые слова:** бесплодие, хронический эндометрит, CD56, FoxP3.

**Objective:** to evaluate the clinical features of infertile female patients and to determine the immunohistochemical parameters of the endometrium using local immunity markers.

**Material and methods.** The clinical and anamnestic features, FoxP3 and CD56 expression in the endometrium have been studied in infertile patients. Endometrial biopsy was performed depending on the duration of the menstrual cycle on 7–9 days after ovulation using the ProfiCombi aspiration curette (Simurg, Belarus).

**Results.** 55 female patients of the reproductive age altogether were examined. 40 (72.73 %) infertile patients were included in the main group, and the control group consisted of 15 (27.27%) patients with no reproductive malfunction who had undergone preconception checkup. The infertile patients had a high rate of intrauterine manipulation — 22.50 ( $\chi^2 = 4.04$ ;  $p = 0.05$ ), the patients of the comparison group had not undergone these surgical operations. During the immunohistological investigation, chronic endometritis was diagnosed in 37 (92.50 %) infertile patients and in 2 (13.33 %) patients of the control group ( $\chi^2 = 33.14$ ;  $p < 0.001$ ). The expression of CD56 in the endometrium was 15.30 (12.60; 18.60) in the infertile patients and 4.90 (4.00; 5.60) in the patients of the control group ( $z = 4.96$ ,  $p < 0.001$ ). FoxP3 expression was 3.00 (2.30; 3.70) in the main group, FoxP3 was not expressed in any patients of the control group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The prevalence of chronic endometritis in the infertile patients was 7 times ( $p < 0.001$ ) as high as that in the women in the comparison group. The women of the main group revealed higher values ( $p < 0.001$ ) of local CD56 and FoxP3 immunity in the endometrium. Evidently, high FoxP3 and CD56 expression in the endometrium of infertile patients causes local disorders of the immune response, which worsens the prognosis of impregnation and carrying of pregnancy. Frequent intrauterine manipulations are a risk factor for chronic endometritis, which should be taken into account during the selection of methods of examination of infertile patients.

**Key words:** infertility, chronic endometritis, CD56, FoxP3.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 35-40**

**The Clinical Description of Infertile Female Patients and Immunohistochemical Evaluation of FoxP3 and CD56 Expression in the Endometrium**

**Yu. A. Lyzikova, D. A. Zinovkin**

### **Введение**

Высокая распространенность бесплодия объясняет всеобщее внимание к этой проблеме. С проблемой бесплодного брака сталкивается 15,00 % супружеских пар репродуктивного возраста, особенно актуальна в настоящее время проблема неудач в рамках вспомогательных репродуктивных технологий [1]. Только 33,00 % циклов вспомогательных репродуктивных технологий приводит к наступлению беременности, рождением ребенка заканчивается 27,00 % циклов, при переносе замороженных эмбрионов частота снижается до 18,60 % [2, 3].

Эндометрий у женщин с нарушениями репродуктивной функции характеризуется иммуноморфологическими особенностями, которые приводят к нарушению имплантации и плацентации [4].

С экспрессией CD56 в эндометрии связывают не только бесплодие, но и развитие преэклампсии, задержки развития плода, преждевременные роды [5].

Ведущую роль в контроле иммунных реакций выполняют Т-регуляторные клетки (Treg) — специфические иммунные клетки, которые регулируют такие иммунные реакции, как пролиферация и активация Т-клеток, макрофагов, В-клеток, NK-клеток. Treg играют ведущую роль в контроле, снижении и регулировании иммунного ответа на инфекционный агент и опухолевые клетки [6]. В последние годы получены данные об их способности подавлять иммуновоспалительные реакции в ответ на широкий спектр физиологических и патологических стимулов, также поддерживать имму-

нологическую толерантность [7, 8, 9]. В отличие от других представителей подсемейства FoxP3 специфичен только для клеток иммунной системы. В последнее время отмечается повышенный интерес исследователей к изучению экспрессии FoxP3 и изменений экспрессии Treg при заболеваниях [10, 11]. Иммунологическую защиту эмбриона от материнского иммунного ответа обеспечивает нормально функционирующий эндометрий. При нормально протекающей беременности уровень Treg снижается во время имплантации и повышается на 10-й день после имплантации [12, 13]. Однако данные о взаимосвязи экспрессии FoxP3 и фертильностью у женщин противоречивы [14]. Иммуногистохимическое исследование эндометрия является объективной оценкой фенотипа клеток эндометрия, позволяющей определить количество цитотоксических клеток, препятствующих имплантации эмбрионов, что может быть использовано в клинической практике. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют данные о связи данных клеток иммунного микроокружения матки с сопутствующей бесплодию гинекологической патологией.

### **Цель исследования**

Оценить клинические особенности пациенток с бесплодием и иммуногистохимическую характеристику эндометрия с использованием оценки маркеров локального иммунитета.

### **Материалы и методы**

Данная работа являлась проспективным «случай-контроль» исследованием. Критерии включения и исключения из исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Критерии отбора пациенток в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст пациенток от 18 до 45 лет	Возраст пациенток менее 18 и более 49 лет
Отсутствие/наличие бесплодия	Прием гормональных препаратов на момент исследования
Отсутствие врожденных пороков репродуктивной системы	Врожденные пороки репродуктивной системы
Отсутствие воспалительных заболеваний органов малого таза	Острые воспалительные заболевания органов малого таза
Отсутствие злокачественных новообразований в анамнезе	Злокачественные новообразования в анамнезе

Таким образом, в исследование включено 55 пациенток репродуктивного возраста (40 пациенток — основная группа, 15 — группа сравнения). Медиана среднего возраста обследованных пациенток основной группы составила 29,00 (26,00; 30,08) года, в группе сравнения — 26,80 (25,54; 29,00) года. Всеми пациентками, участвовавшими в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие.

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп проводили с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь) на 7–9-й день после овуляции, в зависимости от длительности менструального цикла. В качестве материала для исследования использовались образцы эндометрия. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером. Проведенный материал заливали в парафиновые блоки. На ротаторном микротоме Microm HM 304 E (Thermo Scientific, Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, которые в дальнейшем монтировались на предметные силанизированные стекла Thermo SuperFrost (Thermo Scientific, Германия). Иммуногистохимическое окрашивание проводили согласно стандартным протоколам с использованием первичных антител к CD56 (ready-to-use, Diagnostic Biosystems, США), FoxP3 (1:100, Abcam, Великобритания) и системы визуализации Uno Vue Mouse/Rabbit Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США). Срезы заключали под предметные стекла с использованием монтирующей среды Biomount (BioOptica, Италия). Для определения NK-лимфоцитов в эндометрии применяли антитела CD56. Для выявления

T-reg подкласса Foxp3 использовались антитела против данной группы клеток. Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров проводилось в 3 неперекрывающихся полях зрения, при увеличении  $\times 400$  с использованием микроскопа Nikon Eclipse 50i, цифровой фотокамеры DS-F1 и пакета программ NiS-Elements (Nikon, Япония). Нормальность распределения числовых параметров определялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты исследования эндометрия представлены в виде количества DAB-позитивных клеток в поле зрения микроскопа при увеличении  $\times 400$ . Результаты были представлены в виде Me (25 %; 75 %). Сравнительный анализ между группами исследования проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использовался двусторонний критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Обработку данных проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism, v 7.0 и «Statistica», 8.0 [15].

#### Результаты и обсуждение

При микроскопии биоптатов эндометрия в исследуемой групп отмечалось большое количество CD56-позитивных клеток, располагавшихся как в базальном, так и в функциональных слоях эндометрия (рисунок 1А), в то время как в группе сравнения определялись единичные NK-лимфоциты в функциональном слое (рисунок 1Б).

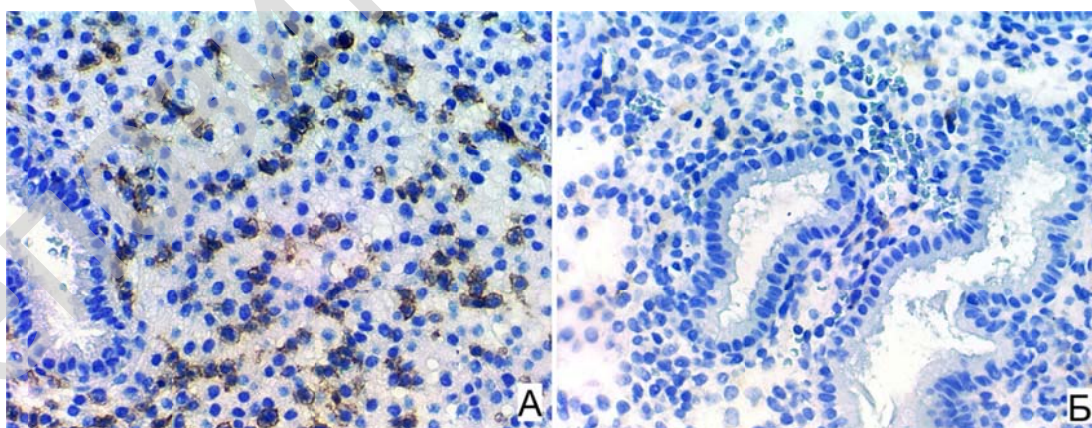


Рисунок 1 — Иммуногистохимическая реакция с CD56 в эндометрии: А — большое количество CD56-позитивных NK-лимфоцитов в эндометрии; Б — единичные CD56-позитивные NK-лимфоциты в эндометрии. Увеличение  $\times 100$ . Контр-окрашивание: гематоксилин Майера

При иммуногистохимическом исследовании эндометрия хронический эндометрит диагностирован у 37 (92,50 %) пациенток с бесплодием и у 2 (13,33 %) пациенток группы сравнения ( $\chi^2 =$

33,14;  $p < 0,001$ ). Экспрессия CD56 в эндометрии составила 15,30 (12,60; 18,60) у пациенток с бесплодием и 4,90 (4,00; 5,60) — у пациенток группы сравнения ( $z = 4,96$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 2).



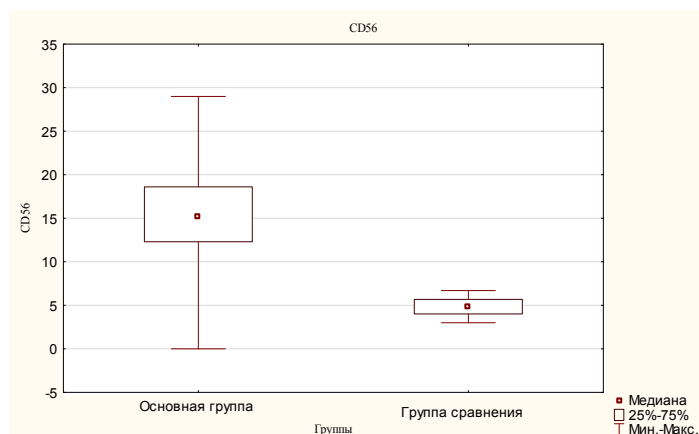


Рисунок 2 — Экспрессия CD56 в эндометрии

Повышенное количество CD56-позитивных клеток во время имплантации приводит к повышению уровней цитокинов, таких как фактор некроза опухолей, интерлейкин-10, что обуславливает неблагоприятный исход беременности. В то же время данные исследовате-

лей о роли натуральных киллеров в нарушении репродукции противоречивы [6]. Экспрессия FoxP3 составила 3,00 (2,30; 3,70) в основной группе, в группе сравнения данный показатель не определен ни у одной пациентки ( $z = 5,44$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 3).

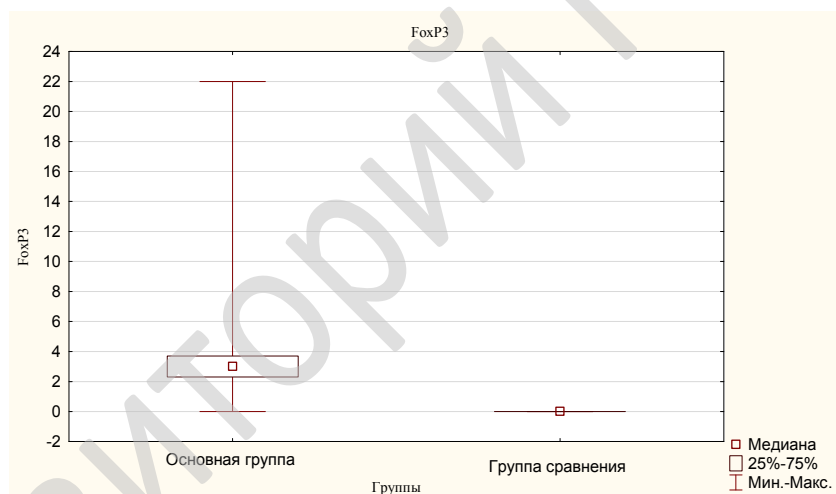


Рисунок 3 — Экспрессия FoxP3 в эндометрии

Среди пациенток основной группы у 21 (52,50 %) диагностировано вторичное бесплодие, у 19 (47,50 %) — первичное. Среди пациенток с вторичным бесплодием у 15 (71,43 %) в анамнезе были роды, у 6 (38,57 %) беременности завершились самопроизвольным выкидышем, у 3 (14,29 %) была замершая беременность, у 1 (4,76 %) — внематочная беременность, у 1 (4,76 %) — медицинский аборт. Среди пациенток группы сравнения у 4 (26,67 %) в анамнезе были роды, у 11 (73,33 %) пациенток беременностей не было.

Все пациентки основной группы предъявляли жалобы на отсутствие беременности. Жалобы на нерегулярные менструации и выделения из половых путей встречались с одинаковой частотой — 6 (15,00 %) среди пациенток основной группы. Тазовую боль отметили

2 (5,00 %) пациенток с бесплодием, зуд в области промежности — 1 (2,50 %). Среди пациенток группы сравнения жалобы на тазовую боль были у 3 (20,00 %), на болезненные менструации — у 1 (6,67 %).

Анализ гинекологической патологии показал ее высокую частоту у пациенток обеих групп. Хронический сальпингоофорит перенесли 10 (25,00 %) пациенток основной группы и 4 (26,67 %) — группы сравнения. Фоновые заболевания шейки матки были у 10 (25,00 %) бесплодных пациенток и у 5 (33,33 %) пациенток контрольной группы. Предраковые заболевания шейки матки встречались только у пациенток основной группы — 2 (5,00 %).

Анализ перенесенных оперативных вмешательств выявил высокую частоту внутриматочных

точных манипуляций у пациенток основной группы: у 4 (10,00 %) было выскабливание полости матки, у 3 (7,50 %) — перенос эмбрионов, у 2 (5,00 %) — гистероскопия с последующим выскабливанием слизистой полости матки. Таким образом, внутриматочные манипуляции были у 9 (22,50 %) пациенток основной группы, у пациенток группы сравнения указанные хирургические операции не проводились ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p = 0,05$ ).

Наступление беременности в группе с бесплодием на фоне диагностированных локальных иммунных нарушений, как ранее нами было указано, ассоциировано с высоким риском внутриутробного инфицирования, преждевременных родов, преэклампсии [16].

### Выводы

1. Частота встречаемости хронического эндометрита у пациенток с бесплодием (92,50 %) более чем в 7 раз ( $p < 0,001$ ) превышала аналогичный показатель у женщин в группе сравнения (13,33 %).

2. У пациенток с бесплодием отмечена высокая частота внутриматочных манипуляций — 22,50 %, у пациенток группы сравнения указанные хирургические операции не проводились ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p = 0,05$ ).

3. У женщин основной группы в эндометрии определялись более высокие значения ( $p < 0,001$ ) показателей локального иммунитета CD56 — 15,30 (12,60; 18,60), в группе сравнения — 4,90 (4,00; 5,60) и FoxP3: 3,00 (2,30; 3,70) в основной группе, в группе сравнения клеток, экспрессирующих данный маркер не определялись ( $p < 0,001$ ).

4. Высокая экспрессия FoxP3 и CD56 в эндометрии у пациенток с бесплодием, вероятно, обуславливает локальные нарушения иммунного ответа, что ухудшает прогноз наступления и вынашивания беременности.

5. Фактором риска хронического эндометрита являются частые внутриматочные манипуляции — 22,50 % ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p = 0,05$ ), в то же время у пациенток группы сравнения такие хирургические операции не проводились. Указанные анамнестические данные необходимо учитывать при выборе методов обследования пациенток с бесплодием.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Асфарова ГР, Смольникова ВЮ, Макарова НП, Бобров МЮ, Калинина ЕА, Романов ЕА. Аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса в программах ВРТ. *Акушерство и Гинекология*. 2018;11:10-14.
2. Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeen KJ, Vidakovic S, Goossens S. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018;1;33(9):1586-1601.
3. Gunby J, Daya S. Assisted reproductive technologies in Canada 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril*. 2006;86(5):17.

4. Lee SK, Kim JY, Hur SE, Kim CJ, Na BJ, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. An imbalance in interleukin-17 producing T and Foxp3 regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2011;26(11):2964-71.

5. Lee CL, Vijayan M, Wang X, Lam KW, Koistinen H, Seppala Li RHV, Ng EHY, Yeung WSB, Chiu PCN. Glycodelin-A stimulates the conversion of human peripheral blood CD16-CD56bright NK cell to a decidual NK cell-like phenotype. *Hum Reprod*. 2018:1-13.

6. Tuckerman E, Laird SM, Stewart R, Wells M, Li T.C. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium. *Hum Reprod*. 2004;9(1):196-205.

7. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДГ, Попкова ГВ, Насонов ЕЛ. Взаимосвязь FoxP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите. *Науч Практ Ревматология*. 2017;55(3):245-51.

8. Nishimura E, Sakihama T, Setoguchi R, Tanaka K, Sakaguchi S. Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol*. 2004;16(8):1189-1201.

9. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1712-22.

10. Минеев ВН, Сорокина ЛН, Еремеева АВ, Нёма МА, Беденко АС. Патогенетическая роль кооперативных взаимодействий транскрипционных факторов FoxP3, GATA-3, PAX-5 при бронхиальной астме. *Мед Иммунология*. 2013;15(4):303-12.

11. Jasper MJ, Tremellen KP, Robertson SA. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(5):301-308.

12. Berbic M, Hey-Cunningham AJ, Ng C, Tokushige N, Ganewatta S, Markham R, Russell P, Fraser IS. The role of Foxp31 regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition. *Hum Reprod*. 2010;25(4):900-907.

13. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1712-22.

14. Mjorberg J, Berg C, Jenmalm MC, Ernerudh J. FOXP3<sup>+</sup> Regulatory T Cells and T Helper 1, T Helper 2, and T Helper 17 Cells in Human Early Pregnancy Decidua. *Biol Reprod*. 2010;82:698-705.

15. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. Москва, РФ: Медиа Сфера; 2002. 512 с.

16. Лызикова ЮА, Довыдовская Ю.В. Особенности диагностики внутриутробных инфекций. *Охрана Материнства и Детства*. 2011;11(27):66-9.

### REFERENCES

1. Asfarova GR, Smol'nikova VYu, Makarova NP, Bobrov MYu, Kalinina EA, Romanov EA. Autologichnoe sokultivirovanie embrionov s kletkami ku-mulyusa v programmakh VRT. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018;11:10-14. (in Russ.)
2. Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeen KJ, Vidakovic S, Goossens S. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018;1;33(9):1586-1601.
3. Gunby J, Daya S. Assisted reproductive technologies in Canada 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril*. 2006;86(5):17.
4. Lee SK, Kim JY, Hur SE, Kim CJ, Na BJ, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp31 regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2011;26(11): 2964-71.
5. Lee CL, Vijayan M, Wang X, Lam KW, Koistinen H, Seppala Li RHV, Ng EHY, Yeung WSB, Chiu PCN. Glycodelin-A stimulates the conversion of human peripheral blood CD16-CD56bright NK cell to a decidual NK cell-like phenotype. *Hum Reprod*. 2018:1-13.
6. Tuckerman E, Laird SM, Stewart R, Wells M, Li T.C. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium. *Hum Reprod*. 2004;9(1):196-205.



7. Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyykanov DG, Popkova GV, Nasonov EL. Vzai-mosvyaz' FoxP3+ regulatorynykh T-kletok s aktivnost'yu zabolevaniya i urovnem antitel pri rannem revmatoidnom artrite. *Nauch Prakt Revmatologiya*. 2017;55(3):245-51. (in Russ.)
8. Nishimura E, Sakihama T, Setoguchi R, Tanaka K, Sakaguchi S. Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol*. 2004;16(8):1189-1201.
9. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1712-22.
10. Mineev VN, Sorokina LN, Eremeeva AV, Nema MA, Bedenko AS. Patogeneticheskaya rol' kooperativnykh vzaimodeystviy transkriptsionnykh faktorov FoxP3, GATA-3, PAX-5 pri bronkhial'noy astme. *Med Immunologiya*. 2013;15(4):303-12. (in Russ.)
11. Jasper MJ, Tremellen KP, Robertson SA. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(5):301-08.
12. Berbic M, Hey-Cunningham AJ, Ng C, Tokushige N, Ganewatta S, Markham R, Russell P, Fraser IS. The role of Foxp3 regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition. *Hum Reprod*. 2010;25(4):900-907.
13. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1712-22.
14. Mjorberg J, Berg C, Jenmalm MC, Emerudh J. FOXP3<sup>+</sup> Regulatory T Cells and T Helper 1, T Helper 2, and T Helper 17 Cells in Human Early Pregnancy Decidua. *Biol Reprod*. 2010; 82:698-705.
15. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Prime-nenie prikladnykh programm Statistica. Moskva, RF: Media Sfera; 2002. 512 p. (in Russ.)
16. Lyzikova YuA, Dovyodovskaya Yu.V. Osobennosti diagnostiki vnut-riutrobynykh infektsiy. *Okhrana Materinstva i Detstva*. 2011;11(27):66-9. (in Russ.)

Поступила 07.02.2019

УДК 618.174-053.6(476.2)

## ОСОБЕННОСТИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

И. А. Корбут, У. С. Гармаза

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

**Цель:** проанализировать факторы риска, а также особенности аномальных маточных кровотечений у девочек Гомельской области.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 143 карт пациентов гинекологического отделения Гомельской областной клинической больницы за 2014–2017 гг. Выполнен статистический анализ: определены доля и стандартная ошибка доли ( $P \pm Sp\%$ ), медиана и квартили (Me; 25-й, 75-й), OR (95 % CI).

**Результаты и обсуждение.** У 31 (21,7 ± 3,5 %) пациентки с ювенильными маточными кровотечениями (ЮМК) диагностировано пониженное питание, у 63 (44,1 ± 4,2 %) обследованных выявлена анемия. Анамнез 18,2 ± 3,2 % девочек отягощен соматоформной вегетативной дисфункцией нервной системы (СВД) и патологией щитовидной железы (35,7 ± 4,0 %), а также хроническим тонзиллитом (2,8 ± 1,4 %) и хроническим пиелонефритом (4,9 ± 1,8 %).

**Выводы.** У пациенток с ЮМК анамнез отягощен за счет СВД, патологии щитовидной железы и инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и почек. Длительность эпизода ЮМК приводит к анемии девочек. В осенний период риск возникновения указанной патологии возрастает.

**Ключевые слова:** ювенильные маточные кровотечения, девочки- подростки, лечение.

**Objective:** to analyze the risk factors, as well as the features of abnormal uterine bleedings in adolescent girls of Gomel region.

**Material and methods:** The retrospective analysis of 143 records of in-patients of the Gynecological Ward of Gomel Regional Clinical Hospital over 2014–2017 has been carried out. The statistical analysis determining the proportion and standard error of the proportion —  $P \pm sp\%$ , the median and quartiles, OR (95 % CI), has been performed.

**Results and discussion.** 31 (21.7 ± 3.5 %) patients with juvenile uterine bleedings (JUB) were diagnosed with low nutrition, 63 (44.1 ± 4.2 %) of the examined patients revealed anemia. The anamnesis of the girls was burdened with somatoform vegetative dysfunction of the nervous system (18.2 ± 3.2 %) and thyroid pathology (35.7 ± 4.0 %), as well as chronic tonsillitis (2.8 ± 1.4 %) and chronic pyelonephritis (4.9 ± 1.8%).

**Conclusion.** The anamnesis of JUB patients is burdened with somatoform vegetative dysfunction of the nervous system, thyroid pathology inflammatory infectious ENT and kidney disorders. A long-term JUB episode leads to the development of anemia in adolescent girls. In autumn the risk for the development of the above pathology is higher.

**Key words:** juvenile uterine bleeding, adolescent girls, treatment.

### **Введение**

Аномальные маточные кровотечения (АМК) — это любые кровянистые маточные выделения вне менструации или патологическое менструальное кровотечение (более 8 суток по продолжительности, более 80 мл по объему кровопотери за весь период менструации), возникшее в отсутствие беременности. Частота указанной патологии составляет от 10 до 30 % случаев гинекологической патологии ювенильного периода. Острым является АМК, если оно требует неотложных мер для предотвращения дальнейшей кровопотери (используется больше 1 прокладки (тампона) в час или есть признаки анемии). Аномальное маточное кровотечение считается хроническим, если оно возникло в большинстве из последних 6 месяцев [7].

В ювенальной гинекологии врачу довольно часто приходится иметь дело с АМК пубертатного периода или ювенильными маточными кровотечениями (ЮМК) (код по МКБ X N 92.2). Это кровотечения, связанные с нарушением гормональной функции яичников при отсутствии органической патологии половых органов, возникающие в пубертатном возрасте [6, 7]. Частота ювенильных кровотечений в структуре гинекологической заболеваемости в пубертатный период широко варьирует и составляет 2,5–38,2 % [1, 2]. В большей части случаев АМК пубертатного периода является острым.

Существует условное разделение этиологических факторов ЮМК на предрасполагающие и разрешающие [4, 5, 7].

#### Предрасполагающие факторы:

— конституциональные особенности (астенический, интерсексуальный, инфантильный морфотипы), склонность к аллергии, неблагоприятные материально-бытовые, климатические факторы;

— влияние повреждающих воздействий в ante- и интранатальные периоды (недоношенность, резус-конфликт, преэклампсия, осложнения родов);

— частые инфекционные заболевания в детском возрасте (грипп, тонзиллит с частыми обострениями, ревматизм).

#### Разрешающие факторы:

— психические потрясения, физическая перегрузка, черепно-мозговая травма, острое простудное заболевание, недостаток или избыток массы тела более чем на 15 %.

По данным В. Ф. Коколиной, в группе пациенток, обследованных по поводу ЮМК, в 20,4 % случаев отмечено раннее наступление менархе (9–11 лет), в 36 % случаев — в пределах возрастной нормы (12–14 лет), в 26,6 % случаев — позднее (15–16 лет). В патогенезе ЮМК ведущая роль принадлежит обычно ановуляции на фоне атрезии фолликулов. При

наличии у ребенка нарушения жирового обмена может развиваться гипофункция передней доли гипофиза и яичников. Хронический тонзиллит и/или тонзиллэктомия в год наступления менархе способствуют нарушениям менструальной функции центрального генеза [3].

Гемостаз в эндометрии представляет собой сбалансированный процесс между агрегацией тромбоцитов, вазоконстрикцией, образованием фибрина и фибринолизом, вазодилатацией и регенерацией ткани. В эндометрии гемостатические тромбы обнаруживаются только в начале менструального кровотечения. Через 20–24 часа от начала менструального кровотечения большая часть функционального слоя отторгнута, и тромбы в эндометрии больше не образуются [2, 4].

Для эффективного первичного гемостаза необходимо адекватное количество тромбоцитов, а для образования прочного тромба — наличие полноценного фибрина.

При тромбоцитопении имеется снижение количества тромбоцитов ниже 100000/мл. При болезни Виллебранда — нарушается адгезия и агрегация тромбоцитов в области раневой поверхности, а также наблюдается уменьшение количества агрегантов.

В регуляции менструальной кровопотери на уровне эндометрия ведущими являются механизмы локального гемостаза [6], что заставляет помнить о том, что ЮМК может служить дебютом гематологической патологии.

По данным ряда авторов, при исследовании 134 пациенток с установленным диагнозом: «Влагалищное кровотечение» в возрасте от 4 дней до 18 лет наиболее частыми диагнозами были кровотечения, связанные с нарушениями использования средств контрацепции (23,1 %), дисфункциональные маточные кровотечения (17,9 %), травма (6,7 %) и у 19 % детей в возрасте от 10 до 18 лет кровотечения имели в своей основе коагулопатию [4, 5].

#### **Цель исследования**

Выявить особенности течения аномальных маточных кровотечений в пубертатном периоде.

#### **Материалы и методы**

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ 143 медицинских карт пациенток с диагнозом: «Ювенильное маточное кровотечение», находившихся на лечении в Гомельской областной клинической больнице за период 2014–2017 гг. Обследование и лечение проводилось согласно клиническим протоколам наблюдения беременных, рожениц и родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.10.2012 г. № 1182). Оценивались анамнез, данные клинико-лабораторного обследования и сопутствующие заболевания.

В стационаре проводили оценку менструального цикла, его становление, наличие гинекологических заболеваний, факторов риска гипотиреоза, нарушений свертывающей системы крови, получали сведения о приеме лекарственных препаратов (комбинированных оральных контрацептивов, прогестагенов, нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов и др.). Величину кровопотери оценивали по балльной шкале (пиктограмма менструальной кровопотери) [1, 3].

При общем обследовании отмечали рост, вес, отклонения соматического развития, выясняли состояние внутренних органов, желез внутренней секреции, при этом в план обследования девочек с ЮМК были включены консультации педиатра, гематолога, эндокринолога, невролога.

Специальное гинекологическое прямокишечно-брюшностеночное обследование проводили для выявления изменения анатомического строения половых органов. Из методов медицинской визуализации выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза (трансабдоминальное), которое рассматривается как диагностическая процедура 1-й линии для оценки состояния эндометрия, УЗИ щитовидной железы и МРТ гипоталамо-гипофизарной области.

Лабораторное исследование включало общий анализ крови, определение группы крови и Rh-фактора, исследование крови на сифилис (как правило, после 13 лет), биохимическое исследование крови, коагулограмму, агрегатограмму, общий анализ мочи, а также по показаниям — уровень гормонов щитовидной железы.

Нами также анализировалось, в какое время года девочки были госпитализированы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 (StatSoft, USA). Для статистической обработки количественных данных применялись методы вариационной статистики Фишера-Стьюдента с определением доли (P %) изучаемого признака и стандартной ошибки доли ( $S_p\%$ ). Для величин, распределение которых по результатам проведенных тестов на нормальность (Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова) не соответствовало нулевой гипотезе закона нормального распределения, вычислены медиана и квартили (Me; 25-й, 75-й). выполнено вычисление отношения шансов (OR) и 95 % доверительного интервала (CI) для него. Приведенные клинические случаи публикуются с согласия законных представителей девочек-подростков.

### **Результаты и обсуждение**

Возраст девочек составил от 9 до 17 лет, средний возраст — 13,5 года.

По данным антропометрии нормальный индекс массы тела (ИМТ) наблюдался у 104 (72,7 ± 3,7 %) девочек, недостаточное питание было отмечено у 31 (21,7 ± 3,5 %) пациентки, а избыточное — у 8 (5,6 ± 1,9 %) обследованных. При этом у 2 подростков было диагностировано ожирение: 1-й (0,7 ± 0,7 %) и 2-й (0,7 ± 0,7 %) степени. Рост обследованных был 157 (150; 160) см, вес — 48 (44; 67) кг, ИМТ — 22 (20; 23).

В нашем исследовании раннее наступление менархе отмечено у 33 (23,1 ± 3,5 %) обследованных, позднее менархе было лишь у 1 (0,7 ± 0,7 %) пациентки. У остальных подростков первая менструация наступила в период возрастной нормы.

В группе девочек с ранним наступлением менархе ЮМК возникло в течение 2 лет после первой менструации. У пациенток с наступившей первой менструацией в 12–14 лет изучаемая патология развивалась через 1 (1; 2) год. У пациентки с менархе в 15 лет эпизод маточного кровотечения наблюдался в диапазоне до 2 лет.

Продолжительность менструации у обследованных была от 5 (3; 7) дней, длительность цикла — 30 (28; 32), что соответствует критериям ВОЗ, однако диапазон значений составил от 26 до 45 дней. Длительность кровотечения перед поступлением в стационар была от 10 до 35 дней.

У 63 (44,1 ± 4,2 %) девочек при госпитализации была диагностирована анемия: легкой степени — у 53 (37,1 ± 4,0 %) человек, средней степени — у 9 (6,3 ± 2,0 %) подростков и в 1 (0,7 ± 0,7 %) случае — тяжелой степени. Остальные пациентки имели нормальное содержание гемоглобина в крови. Уровень гемоглобина перед выпиской повысился до физиологических значений, что может говорить об адекватной и своевременной терапии данного состояния.

Показатели частоты и структура соматической патологии у обследованных после консультации педиатра, эндокринолога и детского невролога приведена в таблице 1.

Почти у трети девочек с ЮМК при УЗИ-исследовании была выявлена патология щитовидной железы в виде зоба, что согласуется с данными о Гомельской области как эндемичном по йоду регионе. Возможно, нарушение структуры щитовидной железы имеет значение в связи с повреждающим действием гормонов щитовидной железы на соединительную ткань, тонус и проницаемость сосудов. Кроме того, при избытке Т3 и Т4 происходит разобщение реакции окисления и фосфорилирования, результатом чего является значительное снижение образования АТФ, принимающей участие в сокращении матки. При этом по результатам исследования гормонов щитовидной железы диапазон уровней Т3, Т4 и АТРО был в физиологических пределах.

Таблица 1 — Экстрагенитальная патология у девочек с ЮМК (n, P ± Sp %)

Заболевание	n	P ± Sp %
Патология щитовидной железы, всего	51	35,7 ± 4,0 %
Эндемический зоб	31	21,7 ± 3,5 %
Кисты щитовидной железы	20	14,0 ± 2,9 %
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, всего	26	18,2 ± 3,2 %
по гипотензивному типу	1	0,7 ± 0,7 %
по смешанному типу	25	17,5 ± 3,2 %
по гипертензивному типу	1	0,7 ± 0,7 %
Хронический гастродуоденит	13	9,1 ± 2,4 %
Хронический тонзиллит	4	2,8 ± 1,4 %
Хронический пиелонефрит	7	4,9 ± 1,8 %
Миопия слабой степени	17	11,9 ± 2,7 %

У каждой пятой обследованной была диагностирована соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, что может быть связано с повышением нагрузки на организм в целом и вегетативную нервную систему в частности в пубертатный период.

По мнению Гуркина Ю. А., на область гипоталамуса особенно неблагоприятное воздействие оказывает хроническая инфекция (особенно тонзиллогенная), приводя к истощению резервных возможностей и угнетению функции яичников, что сопоставимо с полученными нами данными о частоте хронического пиелонефрита, тонзиллита и гастродуоденита в данной группе пациенток.

При проведении прямокишечно-брюшно-стеночного исследования нарушений анатомического строения половых органов выявлено не было.

По результатам проведенного ультразвукового исследования органов малого таза у пациенток с ювенильным маточным кровотечением объемные образования придатков матки (кисты) были выявлены у 28 (19,6 ± 3,3 %) пациенток, увеличение толщины эндометрия свыше 15 мм — у 1 (0,7 ± 0,7 %) девочки, а в остальных случаях эхоскопическая картина соответствовала возрастной норме. Это может свидетельствовать о возникновении ЮМК вследствие дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В одном случае при МРТ было выявлено сосудистое образование в области мостомозжечкового угла слева.

Изменений в показателях биохимического анализа крови и общего анализа мочи у обследованных выявлено не было. По данным коагулограммы только у 1 (0,7 ± 0,7 %) девочки было выявлено снижение протромбинового индекса до 0,19, у остальных пациенток нарушений со стороны свертывающей системы крови не было диагностировано. По данным агрегатограммы у всех обследованных наблюдалась гиперагрегация тромбоцитов, что может быть связано с уже начатым приемом комби-

нированных оральных контрацептивов с гемостатической целью. Забор крови на это исследование проводился на следующий день после начала терапии, что, вероятно, может снижать его диагностическую ценность.

У 87 (60,8 ± 4,1 %) человек ЮМК были отмечены в осенний период (с сентября по ноябрь) — OR 1,6 (CI от 1,2 до 3,8). Это может быть связано с широким распространением в данный период инфекционной патологии, физических и психогенных переутомлений, стрессовых расстройств, связанных с учебной.

В лечении ЮМК выделяют два этапа: гемостаз и профилактика рецидивов кровотечения [1, 2, 7].

Девочки, страдающие ювенильными маточными кровотечениями, должны находиться под диспансерным наблюдением не менее 1 года после нормализации менструального цикла. При этом необходимы контроль за менструальной функцией, наблюдение за состоянием здоровья, лечение экстрагенитальной патологии, коррекция полового созревания, проведение профилактического противорецидивного лечения. Следует помнить, что при наличии аномальных маточных кровотечений 28 % женщин страдают ими в дальнейшем, 30 % — бесплодием, 35 % — невынашиванием беременности [1, 2, 8].

Все подростки в нашем исследовании получали гормональный гемостаз регулоном, затем были выписаны под наблюдение акушера-гинеколога по месту жительства с рекомендациями продолжить прием этого препарата по 1 таблетке в сутки до 21 дня, затем — на протяжении двух менструальных циклов.

Клинический случай 1. Пациентка С., 14 лет, госпитализирована по направлению детского гинеколога с жалобами на умеренные безболезненные кровянистые выделения из половых путей в течение 15 дней. Консервативный негормональный гемостаз (дицинон, экстракт крапивы) амбулаторно был неэффективен. Менархе — в 12 лет, цикл установился в течение года,

длительность — 5 дней, интервал — 30 дней, выделения умеренные, безболезненные. Из сопутствующих заболеваний: эндемический зоб, эутиреоз, синдром вегетативной дисфункции по смешанному типу. По УЗИ толщина эндометрия была 14 мм. В общем анализе крови — уровень гемоглобина 114 г/л. Другой патологии не выявлено. Назначен гормональный гемостаз регулоном по схеме, антианемическая терапия диаферрумом. Гемостатический эффект был достигнут на четырех таблетках. Через 3 месяца после выписки менструальный цикл стабилен.

**Клинический случай 2.** Пациентка К, 15 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на обильные кровянистые выделения из половых путей после задержки 10 дней, схваткообразные боли внизу живота. Менархе — в 12 лет, цикл установился сразу, по 5 дней через 28. В 14 лет отмечает начало половой жизни, методы предохранения — прерванный половой акт и презерватив. При обследовании установлен диагноз: «Самопроизвольный аборт при беременности 4–5 недель», назначена антибактериальная терапия. Перед выпиской проведена беседа по контрацепции и даны рекомендации.

**Клинический случай 3.** Пациентка К., 11 лет, обратилась к гинекологу с матерью по поводу продолжающихся кровянистых выделений из влагалища в течение 8 дней, сопровождающихся слабостью. Менархе — в 11 лет, цикл нерегулярный, настоящая менструация третья. Было принято решение о проведении консервативного гормонального гемостаза по стандартной методике. При обследовании: в общем анализе крови уровень гемоглобина — 56 г/л. Учитывая степень анемизации, было принято решение о трансфузии отмытых эритроцитов в объеме 450 мл, назначена заместительная терапия свежемороженой плазмой в объеме 500 мл. В ходе дообследования в коагулограмме выявлено снижение протромбинового индекса (ПТИ) до 0,19. Пациентка была переведена в отделение интенсивной терапии, консультирована гематологом. Учитывая отсутствие эффекта от гормонального гемостаза в течение 2 дней, было принято решение о терапии препаратом протромбинового комплекса, в результате чего маточное кровотечение было купировано. Уровень гемоглобина повысился до 105 г/л, однако состояние внутреннего механизма свертывания оставалось сниженным, что показывал уровень ПТИ — 0,38.

Девочка была переведена в отделение детской гематологии Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека для дообследования и лечения. Консультирована в Республиканском

научно-практического центре детской онкогематологии г. Минска, где было выявлено снижение 7-го фактора свертывания крови до 2,73 %. У родного брата пациентки также отмечается снижение 7-г фактора свертывания. После проведенной заместительной и антианемической терапии девочка была выписана домой под наблюдение участкового педиатра и гинеколога.

В течение трех лет проспективного наблюдения эпизодов ЮМК не было, цикл установился по 6–7 дней через 21 день.

Частота коагулопатий, обусловленных наследственным дефицитом фибриногена, протромбина, факторов V, VII, X, XI и XIII, в популяции составляет 1–2 случая на 1 миллион человек. Врожденные дефекты гемостаза очень разнообразны, а их диагностика может быть довольно затруднена. Тем не менее их необходимо учитывать особенно в педиатрической практике при наличии меноррагии у девочки-подростка.

#### **Выводы**

В ходе проведения исследования нами установлено, что:

- у 31 (21,7 ± 3,5 %) пациенток с ЮМК диагностировано пониженное питание;
- высокая распространенность СВД (18,2 ± 3,2 %) и патологии щитовидной железы (35,7 ± 4,0 %) в данной группе может являться следствием нагрузок и дезадаптации в пубертатном периоде;
- продолжительность ЮМК до госпитализации была от 10 до 35 дней, при этом в стационаре почти у половины (44,1 ± 4,2 %) девочек была диагностирована анемия;
- в осенний период наблюдается более высокая частота ЮМК (OR 1,6, CI от 1,2 до 3,8), что может быть ассоциировано со стрессовыми расстройствами, связанными с учебной;
- терапия исследованной патологии должна быть комплексной с последующей реабилитацией и консультациями смежных специалистов.

Кроме этого причиной маточных кровотечений у подростков могут быть нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, травмы головы, осложнения беременности у матери, опухолевые и предопухолевые процессы, а также осложнения беременности и коагулопатии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Кокolina ВФ. Ювенильные маточные кровотечения. Москва, РФ. Медпрактика; 2003. 20 с.
2. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2013;121:891-6.
3. Benjamins L. Practice Guideline: Evaluation and Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Adolescents. J Pediatr Health Care. 2009;23(3):189-93.
4. Frishman G. Evaluation and Treatment of Menorrhagia in an Adolescent Population. J Minim Invasive Gynecol. 2008;15(6):682-8.

5. Holliday K, Chizo-Agwu J. Vaginal bleeding in the prepubertal child. *Paediatr Child Health*. 2018; 28(3):144-8.

6. Matthews D. Inherited Disorders of Platelet Function. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1475-88.

7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13.

#### REFERENCES

1. Kokolina VF. Kokolina VF. *Yuvenil'nye matochnye krovotecheniya*. Moskva, RF: Medpraktika; 2003. 20 s. (in Russ.)

2. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2013;121:891-6.

3. Benjamins L. Practice Guideline: Evaluation and Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2009;23(3):189-93.

4. Frishman G. Evaluation and Treatment of Menorrhagia in an Adolescent Population. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(6):682-8.

5. Holliday K, Chizo-Agwu J. Vaginal bleeding in the prepubertal child. *Paediatr Child Health*. 2018; 28(3):144-8.

6. Matthews D. Inherited Disorders of Platelet Function. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1475-88.

7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13.

Поступила 04.07.2018

УДК 618.4-036.6-06

## ПРЕДИКТОРЫ ЗАТЯНУВШЕГОСЯ ВТОРОГО ПЕРИОДА РОДОВ

*В. Н. Калачёв, Т. Н. Захаренкова*

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

**Цель:** изучить предикторы затянувшегося второго периода родов.

**Материалы и методы.** Проведено исследование родов, осложненных затянувшимся вторым периодом ( $n = 120$ ). Анализ полученных данных проводился в сравнении с группой контроля, в которую вошли первородящие женщины с физиологическими родами ( $n = 30$ ).

**Результаты.** Роды, осложненные затянувшимся вторым периодом, значимо чаще начинались с индукции ( $p = 0,001$ ), значительно чаще была потребность в окситоцине в родах (58 % против 36,6 % в группе контроля;  $p = 0,034$ ), длительность первого периода была больше (435 (295; 520) мин против 305 (255; 470) мин;  $p = 0,035$ ), а также отмечена более высокая частота заднего вида затылочного предлежания (14,8 % против 3,3 % в группе контроля;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Применение родоиндукции, необходимость использования окситоцина, а также задний вид затылочного предлежания являются предикторами затянувшегося второго периода родов.

**Ключевые слова:** затянувшийся второй период родов, вакуум-экстракция, кесарево сечение, задний вид затылочного предлежания.

**Objective:** to study the predictors of prolonged second stage of labor.

**Material and methods.** The study of labors complicated by prolonged second stage has been performed ( $n = 120$ ). The analysis of the obtained data was carried out in comparison with those of the control group which included primiparas with physiological delivery ( $n = 30$ ).

**Results.** The labors complicated by prolonged second stage more often started with induction ( $p = 0.001$ ), more often there was a necessity for oxytocin in delivery (58 % vs 36.6 % in the control group;  $p = 0.034$ ), the duration of the first stage was longer (435 (295; 520) min vs 305 (255; 470) min;  $p = 0.035$ ), as well as a higher frequency rate of occiput posterior presentation was noted (14.8% versus 3.3% in the control group;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The application of labor induction, the necessity for the use of oxytocin, as well as occipital posterior presentation are the predictors for prolonged second period of labor.

**Key words:** prolonged second period of labor, vacuum extraction, cesarean section, occiput posterior presentation.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 45-49**

**The Predictors of Prolonged Second Stage of Labor**

**V. N. Kalachev, T. N. Zakharenkova**

### Введение

Второй период родов имеет крайне важное значение в жизни матери и новорожденного. Осложнения, возникающие в этом периоде, занимают значительную долю в структуре материнской и детской заболеваемости. Затянувшийся второй период родов (ЗВПР) (МКБ 10 – O63.1) характеризуется замедлением или полной остановкой продвижения головки плода, что приводит к удлинению родов. Данное

определение объединяет более традиционные для нашей страны клинические ситуации, такие как слабость потуг и клинически (функционально) узкий таз. В большинстве современных рекомендаций продолжительность второго периода родов составляет 2 часа для первородящих и 1 час для повторнородящих женщин [1, 2]. Однако стоит указать, что любые предложенные ограничения продолжительности родов являются эмпирическими и носят реко-

мендательный характер, так как множеством исследований подтверждено отсутствие какой-либо связи между патологией новорожденного и продолжительностью второго периода родов [3, 5]. В исследованиях S. J. Kilpatrick (1989) установлена средняя продолжительность второго периода родов для повторнородящих — 19 минут, а для первородящих — 54 минуты [4]. Другие авторы в своих исследованиях получили схожие результаты [5].

По разным данным, ЗВПР осложняет течение от 8 до 20 % родов и является ведущей причиной оперативного вмешательства во втором периоде родов, что нередко приводит к развитию тяжелых осложнений как у матери, так и у плода [6]. Необходимость ограничения длительности второго периода родов традиционно объясняется увеличением таких осложнений, как травмы родовых путей, матки, послеродовой эндометрит, послеродовое кровотечение, свищи, повышенная частота оперативных вмешательств, а также асфиксия и травма новорожденного [7, 8]. Количество исследований, посвященных поиску факторов риска затянувшихся родов, ограничено. Это вполне объяснимо сложностью интерпретации полученных данных и их крайне низкой прогностической ценностью. Так, в результате многоцентрового исследования в которое вошли первородящие женщины с эпидуральной анальгезией в родах, были определены следующие факторы риска ЗВПР: рост менее 150 см, возраст более 35 лет, вес более 65 кг, высокое стояние головки плода при полном открытии шейки матки, задний вид затылочного предлежания, срок беременности более 41 недели, а также нерациональная эпидуральная анальгезия. Однако прогностическая ценность полученных критериев, по сообщению самих авторов, оказалась менее 58 % [9]. В другом исследовании в качестве факторов риска авторами были указаны только малый рост роженицы и вес плода [10].

Современное акушерство имеет превентивный характер, поэтому определение факторов риска ЗВПР является необходимостью при составлении плана родоразрешения. К сожалению, на данный момент отсутствуют какие-либо эффективные способы прогноза и профилактики данного осложнения.

#### **Цель работы**

Исследовать факторы риска родов, осложненных затянувшимся вторым периодом.

#### **Материалы и методы**

Исследование проведено на базе родовых отделений учреждений «Гомельская городская клиническая больница № 2» и «Гомельская областная клиническая больница». Исследование носило ретроспективный характер. Все данные были получены при изучении историй родов и

индивидуальных карт беременных и родильниц, родивших в период 2013–2015 гг.

Всего было исследовано 150 случаев родов. В основную группу исследования были включены 120 случаев родов, осложнившихся затянувшимся вторым периодом: слабость потуг ( $n = 81$ ) и клинически узкий таз ( $n = 39$ ). При слабости потуг для завершения родов применялась вакуум-экстракция плода. При клинически узком тазе производилось кесарево сечение. В контрольную группу вошли 30 рожениц, имевших первые физиологические роды в головном предлежании плода.

Были исследованы социально-демографические, антропометрические данные рожениц и новорожденных, особенности родоподготовки и течения родов. Статистический анализ полученных данных проводили при помощи программы «Statistica», 10 (Stat Soft, USA). Для выборок, соответствующих критериям нормального распределения, данные представлены в виде среднего значения и квадратичного отклонения. Для выборок, несоответствующих критериям нормального распределения, данные представлены в виде медианы (25 и 75 перцентилей). Сравнения в независимых группах количественных признаков проводили с помощью U-критерия Манна — Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали  $\chi^2$  или точный критерий Фишера, при малых выборках значения рассчитывались с поправкой Йетса. Прогностическую значимость показателя устанавливали методом ROC (receiver operating characteristic) анализа. Статистически значимыми принимались результаты при значении  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Исследованы такие социо-демографические и антропометрические показатели, как паритет родов, репродуктивный анамнез, возраст рожениц, семейное положение, рост, вес и индекс массы тела (ИМТ). В группе рожениц с затянувшимися родами количество первородящих составило 105 (87,5 ± 3,0 %), повторнородящих — 15 (12,5 ± 3,0 %). Первую беременность имели 85 (71,6 ± 4,1 %) рожениц, от 2 до 4 беременностей — 33 (27,5 ± 4,0 %) роженицы и в одном случае у роженицы было 6 беременностей. Полученные данные в сравнении с группой контроля представлены в таблице 1.

По исследованным антропометрическим и социо-демографическим показателям группы оказались сопоставимы.

Наличие соматических заболеваний многими исследователями считается немаловажным фактором, влияющим на течение беременности и родов. Необходимо указать, что в нашем исследовании частота соматической сопутствующей патологии была высока как в группе затянувшихся родов — 96 (80 ± 3,6 %)



роженниц, так и в группе физиологических родов — 21 (70 ± 8,3 %) роженица и значит группы не отличались по этому показателю ( $p = 0,3$ ). Многие роженицы имели сочетанную патологию, но тяжелых и декомпенсированных

заболеваний не было. Частота и структура соматической патологии в обеих группах не имели значимых различий. Структура соматической заболеваемости в группах отражена в таблице 2.

Таблица 1 — Антропометрические и социо-демографические показатели в исследуемых группах

Показатели	Группа ЗВПР	Группа физиологических родов	Значение $p$
Возраст, лет, Me (25; 75)	27 (24; 30)	25 (23; 28)	0,15
Рост, см, Me (25;75)	165 (162; 169)	165 (160; 169)	0,86
Вес, кг Me (25; 75)	73,3 (67,7; 83)	72,5 (67,7; 81,6)	0,47
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me (25; 75)	24,1 (22,3; 27,6)	24,5 (22,9; 27,6)	0,7
Зарегистрирован брак, n (%)	96 (80 ± 3,6 %)	27 (90 ± 5,5 %)	0,31
Первая беременность, n (%)	85 (81 ± 3,8 %)	23 (76,7 ± 7,7 %)	0,6

Таблица 2 — Сравнение структуры соматической заболеваемости в исследуемых группах

Показатели	Группа ЗВПР	Группа физиологических родов	Значение $p$
Эндокринные заболевания	27 (22,5 ± 3,8 %)	9 (30 ± 8,3 %)	0,38
Заболевания желудочно-кишечного тракта	12 (10,1 ± 2,7 %)	4 (13,3 ± 6,2 %)	0,59
Заболевания мочевыделительной системы	15 (12,5 ± 3 %)	6 (20 ± 7,3 %)	0,28
Болезни ЛОР-органов	19 (15,8 ± 3,3 %)	5 (16,6 ± 6,8 %)	0,91
Сердечно-сосудистая патология	23 (19,1 ± 3,6 %)	7 (23,3 ± 7,7 %)	0,61
Болезни легких	6 (5 ± 1,9 %)	1 (3,3 ± 3,2 %)	0,89
Анемия	2 (1,6 ± 1,1 %)	—	—
Заболевания нервной системы	2 (1,6 ± 1,1 %)	—	—

Гинекологические заболевания были отмечены у 50 (41,6 ± 4,5 %) рожениц из группы затянувшихся родов и 16 (53,3 ± 9,1 %) рожениц, имевших физиологические роды. Стоит указать, что в подавляющем большинстве встречалась патология шейки матки. Причем в группе контроля данная патология встречалась значимо чаще, чем в основной группе (у 14 (46,6 ± 9,1 %) женщин против 40 (33,3 ± 4,3 %) случаев в основной группе;  $\chi^2 = 4,62$ ,  $p = 0,03$ ).

Большинство рожениц группы контроля ( $n = 24$ , 80 ± 7,3 %) были госпитализированы в плановом порядке по направлению врача, в то время как в группе наблюдения плановая госпитализация была у 78 (65 ± 4,3 %) рожениц ( $p = 0,11$ ). В экстренном порядке по поводу преждевременного разрыва плодных оболочек госпитализировано 4 (13,3 ± 6,2 %) роженицы из группы контроля против 17 (14,1 ± 3,2 %) из основной группы ( $p = 0,94$ ), со спонтанным началом родовой деятельности — 2 (6,6 ± 4,5 %) против 8 (6,6 ± 2,2 %) соответственно ( $p = 0,68$ ). Предвестники родов стали причиной госпитализации у 17 (14,1 ± 3,2 %) рожениц группы наблюдения, а в группе контроля данная причина госпитализации не была зафиксирована.

Полученные данные указывают на то, что роженицы из разных групп имели схожие причины и условия госпитализации. Как отмечалось выше, только чуть более 6 % рожениц обратились в стационар по поводу спонтанно возник-

шей родовой деятельности, причем эти показатели в обеих группах идентичны. Большая часть рожениц в исследуемых группах была госпитализирована планово (65 и 80 % соответственно).

Частота проведения родоиндукции в группе рожениц с затянувшимся вторым периодом составила  $n = 53$  (47,5 ± 4,5 %), что значимо превысило долю родоиндукции в контрольной группе —  $n = 7$  (23,3 ± 7,7 %) ( $p = 0,03$ ). С целью родоиндукции в группах применялись амниотомия, простагландины в виде вагинальных и цервикальных гелей, катетер Фолея (таблица 3). Частота родоиндукции по данным разных авторов колеблется в пределах 20–25 % [11]. Таким образом, доля родоиндукции в группе наблюдения оказалась значительно выше средних значений.

Продолжительность первого периода родов у первородящих женщин из группы наблюдения была значимо больше, чем у рожениц из группы контроля ( $p = 0,035$ ), а использование окситоцина у первородящих достигало 76 %.

Необходимость использования окситоцина для коррекции аномалий родовой деятельности в родах повышала вероятность развития ЗВПР в 2,4 раза (OR = 2,418; CI 95 % 1,058; 5,526) ( $p = 0,03$ ).

Задний вид затылочного предлежания плода учитывался только при вагинальных родах. Частота родов в заднем виде затылочного предлежания в группе наблюдения оказалась значимо выше, чем в группе контроля (14,8 ± 3,9 %, против 3,3 ± 3,2 %;  $p < 0,0012$ ). Согласно лите-

ратурным данным, частота родов в заднем виде затылочного предлежания составляет 2–5 %, что согласуется с нашим исследованием [12].

Все роды, осложненные затянувшимся вторым периодом, закончились оперативно. Кесарево сечение выполнено у 39 (32,5 ± 4,2 %) рожениц, вакуум-экстракция плода применялась в 81 (67,5 ± 4,2 %) случае. У первородящих рожениц вакуум-экстракция плода преобладала над кесаревым сечением — 73 (69,5 ± 4,5 %) и 32 (30,4 ± 4,2 %) случая соответственно, а у повторнородящих распределено равномерно — 8 (53,3 ± 12,8 %) и 7 (46,6 ± 12,8 %) соответственно. Значимых различий в способе родоразрешения у первородящих и повторнородящих в группе наблюдения не было ( $p = 0,2$ ).

В ряде исследований отмечено немало-важное значение размеров плода на динамику

второго периода родов. В нашем исследовании также были изучены антропометрические показатели новорожденных (таблица 4).

Роженицы, родоразрешенные путем кесарева сечения, имели средний вес новорожденного 3960 (3560; 4156) г, а при помощи вакуум-экстракции плода — 3800 (3390; 3830) г ( $p = 0,27$ ). В группе повторнородящих рожениц с затянувшимися родами вес плода не имел значения для способа родоразрешения. Наоборот, у первородящих рожениц, родоразрешенных путем кесарева сечения, вес плода оказался выше, чем у рожениц, родоразрешенных путем вакуум-экстракции — 3770 (3430; 3920) г против 3500 (3300; 3800) г ( $p = 0,03$ ), что можно рассматривать как фактор, влияющий на выбор способа родоразрешения.

Таблица 3 — Особенности родоиндукции и родов в исследуемых группах

Показатели	Группа ЗВПР	Группа физиологических родов	Значение $p$
Родоиндукция $n$ (%), в том числе:	53 (47,5 ± 4,5 %)	7 (23,3 ± 7,7 %)	0,03, $\chi^2 = 4,3$
— амниотомия	27 (50,9 ± 6,8 %)	4 (57,1 ± 18,7 %)	
— катетер Фолея	23 (43,3 ± 6,8 %)	1 (14,2 ± 13,2 %)	
— простагландины (гели)	14 (26,4 ± 6,0)	2 (28,5 ± 17,1 %)	
Комбинация методов, в том числе:		—	
— катетер Фолея + амниотомия	9 (16,9 ± 5,1 %)	—	
— простагландины + катетер Фолея	1 (1,8 ± 1,8 %)	—	
— простагландины+ амниотомия	1 (1,8 ± 1,8 %)	—	
Длительность первого периода у первородящих, мин, $Me$ (25, 75)	435 (295; 520)	305 (255; 470)	0,035, $U = 793$
Потребность в окситоцине, $n$ (%)	70 (58 ± 4,5 %)	11 (36,6 ± 8,7 %)	0,034, $\chi^2 = 4,45$
Обезболивание промедолом, $n$ (%)	45 (37,5 ± 4,4 %)	8 (26,6 ± 8 %)	0,26
Задний вид затылочного предлежания, $n$ (%)	12 (14,8 ± 3,9 %)	1 (3,3 ± 3,2 %)	< 0,001

Таблица 4 — Размеры и вес новорожденных в исследуемых группах ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	Группа ЗВПР	Группа физиологических родов	Значение $p$
Окружность головки, см ( $M \pm \sigma$ )	34,3 ± 1,2	34,3 ± 0,1	0,54
Длина, см ( $M \pm \sigma$ )	53,6 ± 2,9	54,6 ± 1,4	0,09
Вес, г ( $Me$ (25; 75))	3600 (3350; 3870)	3485 (3300; 3650)	0,23
Вес более 4000 г, $n$ (%)	17 (14,1 ± 3,1 %)	3 (10 ± 5,4 %)	0,76

Как видно из данных таблицы 4, размеры новорожденного не имели значимых различий в группах. По количеству новорожденных, имевших вес более 4000 г, группы также оказались сопоставимы ( $p = 0,76$ ).

#### Выводы

1. Родоиндукция наблюдалась чаще в родах с затянувшимся вторым периодом, чем в группе контроля, независимо от причин проведения родоиндукции (47,5 ± 4,5 % против 23,3 ± 7,7 %;  $p = 0,03$ ).

2. Длительность первого периода родов была значимо больше в группе с ЗВПР (435 (295; 520) мин. против 305 (255; 470) мин;  $p =$

0,035), на фоне чего в этой группе чаще возникали показания для стимуляции родовой деятельности окситоцином (58 ± 4,5 % против 36,6 ± 8,7 %;  $p = 0,034$ ).

3. При затянувшемся втором периоде отмечена высокая частота родов в заднем виде затылочного предлежания (14,8 против 3,3 % в группе контроля;  $p < 0,001$ ).

4. Социо-демографические показатели, уровень заболеваемости как гинекологической, так и экстрагенитальной не оказывали значимого влияния на частоту развития ЗВПР. Не установлено значимых различий между группами по антропометрическим показателям ма-

тери и плода. Плановая госпитализация, которая в группе с затянувшимися родами составила 65 %, не оказала влияния на снижение частоты ЗВПР.

Таким образом, в нашем исследовании не найдено надежных предикторов, позволяющих предсказать ЗВПР до родов. Нерациональное использование родоиндукции и ведение родов, а также наличие заднего вида затылочного предлежания плода могут служить предикторами развития ЗВПР.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Practice Bulletin: No. 49. Dystocia and Augmentation of Labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;(85);315-24; doi:10.1016/s0020-7292(04)00096-7.
2. ACOG Practice Bulletin No. 71. American College of Obstetricians and Gynecologists Clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists. 2006;71.
3. Myles T, Santolaya J. Maternal and neonatal outcomes in patients with a prolonged second stage. *Obstet Gynecol.* 2003;102:52-8.
4. Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Characteristics of normal labor. *Obstet Gynecol.* 1989;74:85-7.
5. Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. How long is too long: Does a prolonged secondstage of labor in nulliparous women affect maternal and neonatal outcomes? Defining an abnormal first stage of labor based on maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210 (6):536.e1-7.
6. Пирогова НИ. Оперативное акушерство. *Здоровье Украины.* 2011;5:18-20.
7. Davis G, Fleming T, Ford K, Mouawad MR, Ludlow J. Caesarean section at full cervical dilatation. *Aust NZ J Obstet & Gynecol.* 2015;55(6):565-71.
8. Zhu B, Grigorescu V, Le T. Labor dystocia and its association with interpregnancy interval. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:121
9. Fraser WD, Marcoux S, Krauss I, Douglas J, Goulet C, Boulvain M. Multicenter, randomized, controlled trial of delayed pushing for nulliparous women in the second stage of labor with continuous epidural anesthesia. The PEOPLE (pushing early or pushing late with epidural) study group. *Am J Obstet and Gynecol.* 2000;182(5):1165-72.

10. Kashanian M, Javadi F, Haghighi MM. Effect of continuous support during labor on duration of labor and rate of cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(3):198-200.

11. Induction of labour data. WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. Geneva, World health Organization, 2010.

12. Ponkey S, Cohen A, Heffner LJ, Lieberman E. Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5):915-20.

#### REFERENCES

1. ACOG Practice Bulletin: No. 49, December 2003. Dystocia and Augmentation of Labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;(85);315-24.; doi:10.1016/s0020-7292(04)00096-7.
2. ACOG Practice Bulletin No 71. American College of Obstetricians and Gynecologists Clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists, number 71. – April 2006.
3. Myles T, Santolaya J. Maternal and neonatal outcomes in patients with a prolonged second stage. *Obstet Gynecol* 2003;102:52-8.
4. Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Characteristics of normal labor. *Obstet Gynecol.* 1989;74:85-7.
5. Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. How long is too long: Does a prolonged secondstage of labor in nulliparous women affect maternal and neonatal outcomes? Defining an abnormal first stage of labor based on maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210 (6):536.e1-7.
6. Pirogova NI. Operativnoye akusherstvo. *Zdorov'ye Ukrainy.* 2011;5:18-20.
7. Davis G, Fleming T, Ford K, Mouawad MR, Ludlow J. Caesarean section at full cervical dilatation. *Aust NZ J Obstet & Gynecol.* 2015;55(6):565-71.
8. Zhu B, Grigorescu V, Le T. Labor dystocia and its association with interpregnancy interval. *Am J ObstetGynecol.* 2006;195:121
9. Fraser WD, Marcoux S, Krauss I, Douglas J, Goulet C, Boulvain M. Multicenter, randomized, controlled trial of delayed pushing for nulliparous women in the second stage of labor with continuous epidural anesthesia. The PEOPLE (pushing early or pushing late with epidural) study group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1165-72.
10. Kashanian M, Javadi F, Haghighi MM. Effect of continuous support during labor on duration of labor and rate of cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(3):198-200.
11. Induction of labour data. WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. Geneva, World health Organization, 2010.
12. Ponkey S, Cohen A, Heffner LJ, Lieberman E. Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5):915-20.

Поступила 08.02.2019

УДК 618.14-006-091.8-076

## РОЛЬ MELF-СТРУКТУР, ГЛУБИНЫ ИНВАЗИИ И КОЛИЧЕСТВА ОПУХОЛЕВЫХ ЭМБОЛОВ КАК ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ТЕЛА МАТКИ

Д. А. Зиновкин

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель. Республика Беларусь

**Цель:** определить прогностическую значимость MELF-структур, глубины инвазии опухоли и количества опухолевых эмболов в прогнозе выживаемости пациенток с эндометриоидной аденокарциномой.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 60 пациенток. Определяли наличие/отсутствие MELF-структур, глубину инвазии и количество опухолевых эмболов в сосудах стромы. Проводилось сравнение групп с использованием теста Манна-Уитни. Пороговые значения определяли при помощи ROC-анализа. Анализ выживаемости проводили с использованием Log-rank-теста.

**Результаты.** Получены статистически значимые различия в данных показателях в группах с различными исходами заболевания. Определены значения пороговых показателей, отражающих неблагоприятный исход заболевания, различия в выживаемости пациенток на основании пороговых значений показателей.

**Заключение.** При низкой общей наблюдаемой выживаемости чаще наблюдается наличие MELF-структур ( $p = 0,0018$ ), глубина инвазии опухоли в миометрий  $> 54,1 \%$  ( $p < 0,001$ ), количество опухолевых эмболов более 6,7 в  $1 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** рак эндометрия, опухолевое микроокружение, прогноз.

**Objective:** to determine the prognostic significance of MELF patterns, the depth of tumor invasion and number of tumor emboli in order to predict the survival rate of patients with endometrioid adenocarcinoma.

**Material and methods.** The study included 60 female patients. The presence/absence of MELF patterns, the depth of invasions and number of tumor emboli in stromal vessels were assessed. The groups were compared using the Mann-Whitney test. The threshold values were determined using the ROC-analysis. The survival rate was analyzed using the Log-rank test.

**Results.** Statistically significant differences in the above parameters were found in the groups with different disease outcomes. The values of the threshold indicators reflecting the negative disease outcome, as well as the differences in the survival rate of the patients based on the threshold values were determined.

**Conclusion.** The presence of MELF patterns ( $p = 0.0018$ ), the depth of tumor invasion into the myometrium  $> 54.1\%$  ( $p < 0.001$ ), the number of tumor emboli more than  $6.7$  to  $1\text{ mm}^2$  ( $p < 0.001$ ) more often are indicative of a low overall survival rate.

**Key words:** endometrial cancer, tumor microenvironment, prognosis.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 49-53**

**The Roles of Melf Patterns, the Depth of Invasion and Number of Tumor Emboli as the Predictive Factors of the Survival Rate Among Patients with Endometrioid Adenocarcinoma of the Corpus Uterus**

**D. A. Zinovkin**

### **Введение**

Впервые акроним «MELF» (microcystic, elongated, fragmented) был использован S. K. Murray et al. в 2003 году для описания необычных изменений стромы эндометриоидной аденокарциномы (ЭА). Данные изменения представляли собой микрокисты, выстланные клетками с эозинофильной цитоплазмой, удлинёнными железистыми структурами и кластерами единичных клеток [1]. На сегодняшний день нет единого мнения о прогностической значимости данных стромальных изменений из-за малого количества публикаций по этой теме [2, 3].

Согласно данным, приведенным в литературных источниках, существуют различные способы характеристики инвазии ЭА в миометрий, такие как деление толщины миометрия на трети, оценка глубины инвазии миометрий в миллиметрах и определение расстояния между краем роста опухоли и серозной оболочкой матки. Многообразие систем оценки инвазии в миометрий создает трудности с уточнением прогностического значения данного фактора на общую и безрецидивную выживаемость [4].

Наличие опухолевых эмболов в сосудах стромы ЭА матки, согласно мнению ряда авторов, является важным предиктором прогноза рака эндометрия и коррелирует с метастазами в регионарные лимфатические узлы, высокой вероятностью рецидива и плохой выживаемостью. В то же время существуют работы, указывающие на противоположные данные [4].

В нашей работе мы предполагаем, что MELF-структуры, глубина инвазии опухоли и количество эмболов в строме являются патоморфологическими факторами прогноза клинического течения ЭА. Кроме того, пороговые значения глубины инвазии и количества эмболов в сосудах стромы опухоли могут играть важную роль в прогнозе течения ЭА.

### **Цель исследования**

Определить прогностическую значимость MELF-структур, глубины инвазии опухоли и

количества опухолевых эмболов в прогнозе выживаемости пациенток с ЭА.

### **Материалы и методы**

В исследовании использовался гистологический материал 60 случаев ЭА тела матки. Все пациентки находились в возрасте от 42 до 80 лет. Медиана возраста составила 63 (58–71) года, что соответствует медиане заболеваемости раком эндометрия по данным рекомендаций диагностики и лечения Европейского общества медицинской онкологии [5]. Все пациентки были распределены по 2 группам: 1-я — с ранней (до 3 лет) прогрессией заболевания и гибелью пациенток; 2-я — прожившие более 3 лет после постановки диагноза [6].

Для исследования готовили срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировали на обработанные L-полилизинном предметные стекла. Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах, полученных с парафиновых блоков опухолей, фиксированных в формалине и прошедших обычную проводку с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной реактивности (обработка в микроволновой печи). В данном исследовании использовали первичные моноклональные мышиные антитела (Diagnostic Biosystems, США) к CD34 для выявления количества опухолевых эмболов в  $1\text{ mm}^2$ . Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контр-окрашивание гематоксилином проводили с помощью системы визуализации антител Mouse UnoVue™ HRP/DAB Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США) [7].

Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей в 5 неперекрывающихся полях зрения. Подсчет параметров проводили с использованием пакета прикладных программ для анализа изображений. Все измерения осуществляли при увеличении  $\times 400$ , площадь од-

ного поля зрения составляла  $6299,11 \times 397,67 = 118\,952,07 \text{ мкм}^2$ . При рутинном гистологическом исследовании выявляли наличие MELF-структур в строме опухоли и глубину ее инвазии. Для выявления значения глубины инвазии десятикратно измеряли толщину от серозной/адвентициальной оболочки до самой нижней границы опухоли. Количество опухолевых эмболов в  $1 \text{ мм}^2$  определяли также в 5 не перекрывающихся полях зрения и рассчитывали их количество в  $1 \text{ мм}^2$ .

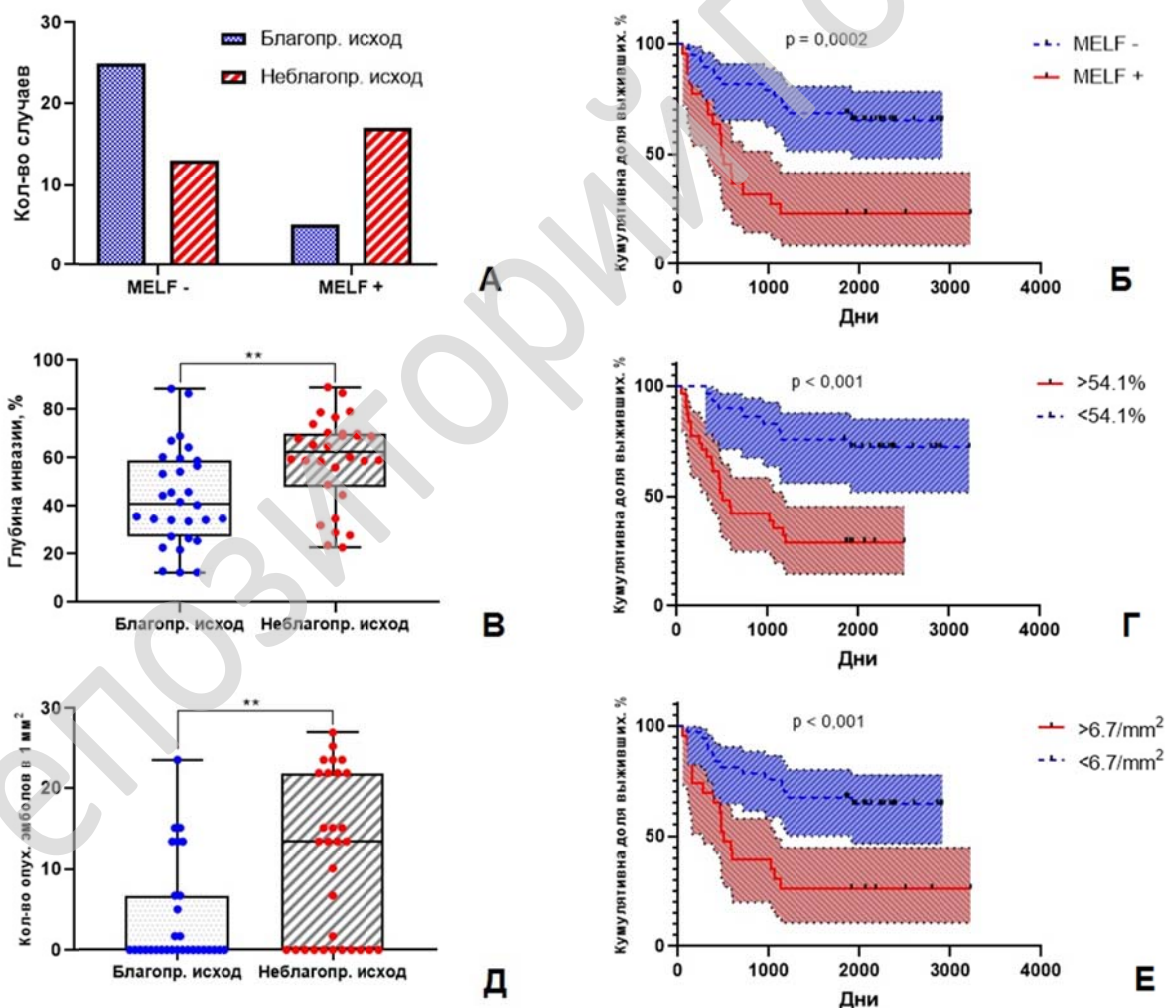
Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ . Сравнение групп проводили с использованием теста Манна-Уитни и таблиц  $2 \times 2$  (двухсторонний критерий Фишера). Пороговые значения показателей определяли с применением ROC-анализа. Анализ выживаемости рассчитывался на основании Log-rank-теста. Обработку данных проводили с использованием пакета программ «GraphPad Prism», v. 7.0 и «Statistica», 8.0.

**Результаты и обсуждение**

MELF-структуры могут являться опухолевой реакцией стромы, подобно эпителиально-мезенхимальным взаимодействиям, наблюдаемым в злокачественных эпителиальных опухолях других локализаций. Отличительные изменения желез, которые характеризуют MELF, часто связаны с фибромиксоидной стромальной реакцией.

В группе с благоприятным исходом MELF-структуры наблюдались в 5 (16,7 %) случаях. В группе с неблагоприятным исходом фибромиксоидные изменения, характерные для MELF-структур, отмечались в 17 (56,7 %) случаях ЭА.

При сравнении количества случаев наличия MELF-структур из групп с различным исходом заболевания были выявлены статистически значимые различия ( $\chi^2 = 8,68$ ;  $p = 0,014$ ). Статистические значения показателей представлены на рисунке 1А.



**Рисунок 1** — Статистическая характеристика: А — групп в зависимости от наличия/отсутствия MELF-структур; Б — выживаемости пациенток в зависимости от наличия/отсутствия MELF-структур; В — групп в зависимости от глубины инвазии опухоли; Б — выживаемости пациенток в зависимости от порогового значения глубины инвазии; Д — групп в зависимости от количества опухолевых эмболов в  $1 \text{ мм}^2$  стромы опухоли; Е — выживаемости пациенток в зависимости от порогового значения количества опухолевых эмболов в  $1 \text{ мм}^2$  стромы опухоли



На рисунке 1Б представлена наблюдаемая выживаемость в зависимости от наличия MELF-реакции стромы.

У пациенток с MELF-структурами стромы отмечалась более низкая выживаемость ( $p = 0,0002$ ), что подтверждается нашими предыдущими исследованиями [2, 8].

Инвазия в миометрий является независимым предиктором течения заболевания, при этом глубокое прорастание ЭА в миометрий связано с плохой 5-летней выживаемостью пациенток. В группе пациенток с неблагоприятным исходом медиана глубины инвазии ЭА составляла 62,2 (22,7–88,9) %, в группе с благоприятным исходом — 40,9 (12–88,2) %. При сравнении данных показателей в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами выявлялись статистически значимые различия ( $p = 0,0002$ ). Сравнительный анализ данного показателя в различных группах представлен на рисунке 1В.

При проведении ROC-анализа данного показателя установлено, что площадь под ROC-кривой составила 73,1 % (95% ДИ 60,1–83,7%;  $p < 0,001$ ). Чувствительность составила 73,3 %

(95 % ДИ 54,1–87,7 %), специфичность — 70 % (95 % ДИ 50,6–85,3%), пороговое значение показателя — 54,1 %.

Полученное пороговое значение глубины инвазии позволило разделить всех пациенток на 2 группы. В первую вошли случаи заболевания, глубина инвазии в которых была больше порогового значения, во вторую — менее.

На рисунке 1Г представлена наблюдаемая выживаемость пациенток данных групп. На основании полученного порогового значения глубины инвазии (54,1 %) все пациентки были разделены на 2 группы. Наблюдаемая выживаемость у пациенток с ЭА была статистически значимой ( $p = 0,0002$ ) в случаях инвазии в миометрий более представленного порогового значения.

Опухолевые эмболы представляли собой комплексы опухолевых клеток, расположенных в просвете сосудов (рисунок 2). В ряде случаев при микроскопии на увеличении  $\times 400$  отмечались отложения фибрина вокруг опухолевых клеток с формированием крупных эмболов, заполняющих просвет сосудов микроциркуляторного русла опухоли. Раковые эмболы выявлялись достаточно редко в обеих группах.

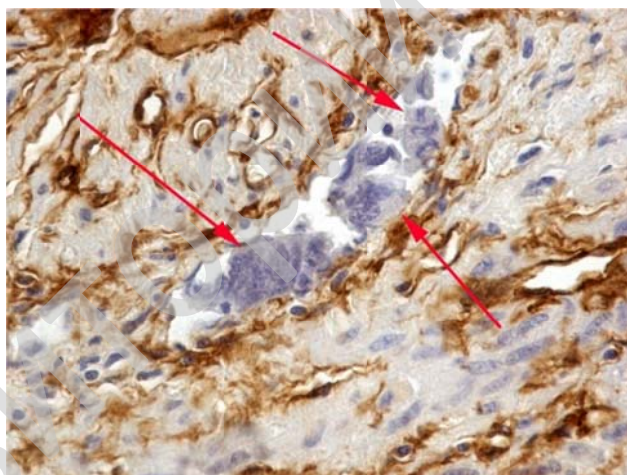


Рисунок 2 — Опухолевые эмболы в просвете сосуда (указаны стрелками).

Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34. Хромоген — диаминобензидин. Контрокрасивание: гематоксилином Майера. Объектив  $\times 40$

В группе пациенток с неблагоприятным исходом медиана количества опухолевых эмболов в  $1 \text{ мм}^2$  ткани ЭА составляла 13,4 (0,0–21,9), в группе с благоприятным исходом — 0,0 (0,0–6,7). Сравнение данных показателей в группах с различными исходами выявило статистически значимую разницу ( $p < 0,011$ ). Сравнительный анализ данного показателя в различных группах представлен на рисунке 1Д.

ROC-анализ количества опухолевых эмболов в  $1 \text{ мм}^2$  показал, что площадь под ROC-кривой составила 69,1 % (95 % ДИ 55,9–80,4%;  $p = 0,031$ ), чувствительность — 56,7 % (95 %

ДИ 37,4–74,5 %), специфичность — 80 % (95 % ДИ 61,4–92,3 %), пороговое значение показателя составило 6,7.

Анализ выживаемости пациенток с ЭА в зависимости от количества опухолевых эмболов в  $1 \text{ мм}^2$  опухоли выявил, что у пациенток, в сосудах стромы ЭА которых пороговое значение было более 6,7 в  $1 \text{ мм}^2$ , наблюдалась статистически значимая низкая выживаемость ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1Е).

#### Выводы

Анализ полученных результатов исследования показал, что при низкой общей наблюдаемой выживаемости пациенток с ЭА чаще

наблюдается наличие MELF-структур ( $p = 0,0018$ ), глубина инвазии опухоли в миометрий составляет  $> 54,5\%$  ( $p < 0,001$ ), количество опухолевых эмболов — более 6,7 в  $1\text{ мм}^2$  ( $p < 0,001$ ). Полученные нами пороговые значения параметров стромально-сосудистого компонента перитуморозной зоны ЭА могут быть использованы для дальнейшей разработки патогистологических факторов риска течения данного злокачественного новообразования.

*Работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработка и внедрение прогностической модели течения эндометриоидной аденокарциномы тела матки на основании патоморфологических параметров опухолевого микроокружения», номер государственной регистрации 20190038 от 24.01.2019 г.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, Kalinoglou N, Iavazzo C. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. *European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;230:147-52.
2. Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, Nadyrov EA, Savchenko OG. The potential roles of MELF-pattern, microvessel density, and VEGF expression in survival of patients with endometrioid endometrial carcinoma: a morphometrical and immunohistochemical analysis of 100 cases. *J of Pathology and Translational Medicine*. 2017;51(5):456-62.
3. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, et al. Clinicopathologic association and prognostic value of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern in endometrial endometrioid carcinoma. *The American J of Surgical Pathology*. 2017;41(7):896-905.
4. Azueta A, Gatius S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2010;27(4):226-40.
5. Zinovkin DA, Pranjol MZI, Bilsky IYA, Zmushko VA. Tumor-associated t-lymphocytes and macrophages are decreased in endometrioid endometrial carcinoma with MELF-pattern stromal changes. *Cancer Microenvironment*. 2018;11(2-3):107-14.
6. Zinovkin D, Pranjol MZI. Tumor-infiltrated lymphocytes, macrophages, and dendritic cells in endometrioid adenocarcinoma of corpus uteri as potential prognostic factors. *International J of Gynecological Cancer*. 2016;26(7):1207-12.
7. Зиновкин ДА. Роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения эндометриоидной аденокарциномы тела матки при различных исходах заболевания. *Опухоли Женской Repродуктивной Системы*. 2016;12(1): 73-78.
8. Зиновкин ДА. Роль стромального компонента эндометриоидной аденокарциномы тела матки в прогнозе 5-летней выживаемости после радикального оперативного лечения. *Евразийский Онкологический Журн*. 2016;3(10):644-651.

#### REFERENCES

1. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, Kalinoglou N, Iavazzo C. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. *European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;230:147-52.
2. Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, Nadyrov EA, Savchenko OG. The potential roles of MELF-pattern, microvessel density, and VEGF expression in survival of patients with endometrioid endometrial carcinoma: a morphometrical and immunohistochemical analysis of 100 cases. *J of Pathology and Translational Medicine*. 2017;51(5):456-62.
3. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, et al. Clinicopathologic association and prognostic value of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern in endometrial endometrioid carcinoma. *The American J of Surgical Pathology*. 2017;41(7):896-905.
4. Azueta A, Gatius S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2010;27(4):226-40.
5. Zinovkin DA, Pranjol MZI, Bilsky IYA, Zmushko VA. Tumor-associated t-lymphocytes and macrophages are decreased in endometrioid endometrial carcinoma with MELF-pattern stromal changes. *Cancer Microenvironment*. 2018;11(2-3):107-14.
6. Zinovkin D, Pranjol MZI. Tumor-infiltrated lymphocytes, macrophages, and dendritic cells in endometrioid adenocarcinoma of corpus uteri as potential prognostic factors. *International J of Gynecological Cancer*. 2016;26(7):1207-12.
7. Zinovkin DA. Rol' vospalitel'nogo komponenta opuholevogo mikrookruzenijaj endometrioidnoj adenokarcinomy tela матки pri razlichnyh ishodah zabolevanija. *Opuholi Zhenskoy Reproductivnoj Sistyemy*. 2016;12(1):73-78. (in Russ.)
8. Zinovkin DA. Rol' stromal'nogo komponenta jendometrioidnoj adenokarcinomy tela матки v prognoze 5-letnej vyzhivaemosti posle radikal'nogo operativnogo lechenija. *Evrziskij Onkologicheskij Zhurn*. 2016;3(10):644-651. (in Russ.)

Поступила 07.02.2019

УДК 616.12-008.331.1-036.2

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА НЕЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОРГАНИЗОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ

А. А. Укла<sup>1</sup>, В. П. Подпалов<sup>2</sup>, А. И. Счастливец<sup>2</sup>, С. М. Чубрик<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь,

<sup>2</sup>Учреждение образования

«Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»

г. Витебск, Республика Беларусь,

<sup>3</sup>Поликлиника завода «Полимир» ОАО «Нафтан»

г. Новополоцк, Республика Беларусь

**Цель:** выявить распространенность артериальной гипертензии (АГ), а также оценить влияние факторов риска на частоту встречаемости данного заболевания в организованной популяции сотрудников завода «Полимир» ОАО «Нафтан».

**Материалы и методы.** В 2004–2014 гг. было проведено клинико-эпидемиологическое обследование сотрудников завода «Полимир» ОАО «Нафтан», которое включало 1431 человека, из них 460 работали без вредных условий труда, а 971 — с неблагоприятными производственными факторами.



**Результаты.** В организованной популяции установлена достаточно высокая распространенность АГ, которая ассоциирует помимо возраста и пола с наследственностью ( $p < 0,05$ ), злоупотреблением алкоголем ( $p < 0,001$ ), низкой физической активностью ( $p < 0,01$ ), ИМТ ( $p < 0,01$ ), ПВЧПС ( $p < 0,05$ ), ЧСС ( $p < 0,001$ ), суммой амплитуд зубцов  $S_{V1} + R_{V5-6}$  ( $p < 0,001$ ), уровнем ОХС ( $p < 0,001$ ), ХС-ЛПНП ( $p < 0,05$ ), уровнем триглицеридов ( $p < 0,01$ ), глюкозы ( $p < 0,01$ ), СКФ ( $p < 0,01$ ), с отсутствием высшего образования ( $p < 0,01$ ), фактором профессиональной деятельности ( $p < 0,05$ ), курением в настоящем и прошлом ( $p < 0,01$ ), ХС-ЛПНП ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Выявлена достаточно высокая частота встречаемости АГ, которая помимо традиционных факторов риска взаимосвязана с суммой амплитуд зубцов  $S_{V1} + R_{V5-6}$  и через 10 лет с фактором профессиональной деятельности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска, профилактическое обследование.

**Objective:** to determine the prevalence of arterial hypertension (AH), as well as the influence of the risk factors on the AH incidence rate in the organized population of the personnel of the plant «Polimir», OJSC «Naftan».

**Material and methods.** Over 200–2014 a clinical and epidemiological examination of the personnel of the plant «Polimir», OJSC «Naftan», was performed and included 1,431 subjects, 460 of whom did not work in an adverse working environment and 971 did.

**Results.** The organized population revealed a rather high prevalence rate of AH, which apart from age and sex is associated with heredity ( $p < 0.05$ ), alcohol abuse ( $p < 0.001$ ), low physical activity ( $p < 0.01$ ), body mass index ( $p < 0.01$ ), salt taste threshold value ( $p < 0.05$ ), heart rate ( $p < 0.001$ ), the amount of ECG peaks  $S_{V1} + R_{V5-6}$  ( $p < 0.001$ ), total cholesterol level ( $p < 0.001$ ), LDL ( $p < 0.05$ ), values of triglycerides ( $p < 0.01$ ), glucose ( $p < 0.01$ ), GFR ( $p < 0.01$ ), absence of higher education ( $p < 0.01$ ), factors of working conditions ( $p < 0.05$ ), smoking ( $p < 0.01$ ), HDL ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The study has found the high incidence rate of AH, which in addition to traditional risk factors is associated with the amount of ECG peaks  $S_{V1} + R_{V5-6}$  and in 10-years' time with the factors of working conditions.

**Key words:** arterial hypertension, risk factors, preventive examination.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 53-61**

### **Assessment of the Influence of Cardiovascular Risk Factors on the Prevalence of Arterial Hypertension in an Organized Population**

**A. A. Ukla, V. P. Podpalov, A. I. Schastlivenko, S. M. Chubrik**

#### **Введение**

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из важнейших медицинских проблем в связи с высоким распространением во многих странах мира, в том числе и в Беларуси [1]. Научной концепцией предупреждения АГ является концепция профилактики факторов риска (ФР) и выявления новых ФР данного заболевания. Под ФР понимают потенциально-опасные для здоровья факторы поведенческого, наследственного, биологического и социального характера, а также факторы окружающей и производственной среды [2–4].

Многочисленные исследования показали, что промышленное производство имеет негативное влияние на здоровье человека в связи с воздействием вредных производственных факторов. Однако роль факторов риска развития АГ в организованной популяции производства остается малоизученной [5–7]. Важность данной проблемы объясняется возможностью в условиях крупного промышленного производства проведения эффективной первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Цель исследования**

Установить распространенность АГ, а также оценить влияние факторов риска на частоту встречаемости данного заболевания в организованной популяции завода «Полимир» ОАО «Нафтан».

#### **Материалы и методы**

Для оценки распространенности АГ среди работников завода «Полимир» ОАО «Нафтан» использовались данные 1-го и 2-го скринингов клинико-эпидемиологического исследования 2004–2014 гг. При 1-м скрининге было обследовано 1431 человек (охват обследования составил 99,8 %) и сформировано две группы: в первую группу вошли 460 сотрудников, которые работали без вредных условий труда, вторую составили 971 человек, которые работали с неблагоприятными производственными факторами.

Среди лиц, участвовавших в 1-м скрининге и работавших без вредных условий труда, мужчин было 171 (37,2 %), а женщин — 289 (62,8 %). А среди лиц, работающих с неблагоприятными производственными факторами, мужчин было 653 (67,3 %), женщин — 318 (32,7 %) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 115,6$ ;  $p < 0,001$ ).

В 2014 г. было обследовано 1248 человек (охват составил 87,2 %), из них 372 человека работали без вредных условий труда и 876 человек — с неблагоприятными производственными факторами.

Результаты обследования регистрировались в специально разработанной карте профилактического обследования, которая включала: социально-демографические данные (пол, возраст, образование, профессия); стандартный опрос по анкетам ВОЗ для выявления стенокар-

дии напряжения, возможного инфаркта миокарда в анамнезе и хронической сердечной недостаточности; опросники о наследственности, физической активности, курении и потреблении алкоголя; антропометрию; данные определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) и проведенных инструментальных и лабораторных исследований.

Артериальное давление (АД) измеряли сфигмоманометром и интерпретировали согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999) [8].

Наследственную отягощенность по преждевременным сердечно-сосудистым заболеваниям определяли в случае наличия у матери в возрасте до 65 лет и/или у отца в возрасте до 55 лет сердечно-сосудистых катастроф, таких как преждевременная смерть или инсульт.

Курящими считались лица, ежедневно выкуривающие по крайней мере 1 сигарету в день либо прекратившие регулярное курение менее, чем за 12 месяцев до момента обследования. Курившими в прошлом считались лица, ранее регулярно курившие и отказавшиеся от курения более, чем за 12 месяцев до момента обследования. Никогда не курившими считались лица, никогда не употреблявшие табачных изделий либо курившие регулярно менее одного года [9].

Злоупотребление алкоголем признавалось в том случае, если мужчины за неделю потребляли более 168 г этанола, женщины — более 112 г [10].

Низкая физическая активность фиксировалась, если обследуемый сидит на работе 5 часов и более, при этом активный досуг зимой и летом, включая время, которое тратится на ходьбу до работы и обратно, составляет менее 10 часов в неделю [9].

Посредством медицинского ростомера выполнялось измерение роста с точностью до 0,5 см. На медицинских весах осуществлялось измерение веса с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле [10]:

ИМТ = масса тела в килограммах/квадрат роста в метрах

Нормальной считалась масса тела при значениях ИМТ до  $24,9 \text{ кг/м}^2$ , избыточной - от 25 до  $29,9 \text{ кг/м}^2$ , ожирение — более  $30 \text{ кг/м}^2$ .

Потребление поваренной соли определяли по косвенному признаку — ПВЧПС по модифицированной методике R.I. Henkin путем нанесения раствора натрия хлорида (NaCl) в возрастающей концентрации (0,03125 % — 2 %) по одной капле на переднюю треть языка. За величину ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию раствора NaCl, при которой обследуемый ощутил соленый вкус первый раз [11].

Электрокардиографическое исследование проводилось в состоянии покоя в 12 стандартных отведениях: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V<sub>1-6</sub>.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась в отведениях V<sub>5-6</sub> в положении лежа после 10 минут отдыха. По данным электрокардиографии определялась сумма амплитуд зубцов S<sub>V1</sub> + R<sub>V5-6</sub>.

Определение концентрации общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) проводилось ферментным методом. Анализ холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) выполнялся в супернатанте после химической преципитации апо-В-содержащих липопротеидов. Расчетным путем определяли содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП): ХС-ЛПНП = общий ХС — (ХС-ЛПВП + (ТГ/2,2)) (ммоль/л) [12]. Гиперхолестеринемия диагностировалась при уровне общего ХС  $\geq 5,0$  ммоль/л; гипертриглицеридемия — при уровне ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л; высокий уровень ХС-ЛПНП — при уровне ХС-ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л; низкий уровень ХС-ЛПВП — при уровне ХС-ЛПВП  $\leq 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $\leq 1,2$  ммоль/л у женщин [13].

Биохимическое исследование плазмы крови пациента для определения уровня глюкозы проводилось ферментативно калориметрическим методом. Диагноз сахарного диабета (СД) и нарушенной толерантности к глюкозе устанавливался на основании данных рабочей группы Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета [14].

Определение креатинина проводилось кинетическим методом с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта [15, 16]:

СКФ (мл/мин):  $((140 - \text{возраст}) * \text{масса тела} * K) / (0,814 * \text{креатинин сыворотки})$  (мкмоль/л).

Статистический анализ данных проводился с помощью систем статистического анализа SPSS 19 [17].

### Результаты и обсуждение

Изучение частоты встречаемости АГ в организованной популяции выявило ее достаточно высокую распространенность как в 2004 г. (31,1 %), так и в 2014 г. (54,0 %), однако она была ниже среднепопуляционных данных для соответствующих возрастных категорий [1].

Распространенность АГ в 2004 г. составила 30 % среди работников без вредных условий труда и 31,6 % среди работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,4$ ;  $p > 0,05$ ). В то же время частота встречаемости АГ в 2014 г. наблюдалась у 56,3 % у лиц, работающих с неблагоприятными производственными факторами, и была достоверно выше в сравнении с работниками без вредных условий труда — 48,4 % ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 6,6$ ;  $p < 0,01$ ).

При изучении взаимосвязи распространенности АГ с работой с неблагоприятными

производственными факторами в 2004 г. не выявлено значимой положительной связи между частотой встречаемости АГ и профессиональной деятельностью ( $df = 1$ ;  $\chi^2$  Вальда = 0,4;  $p > 0,05$ ), тогда как в 2014 г. такая связь установлена ( $df = 1$ ;  $\chi^2$  Вальда = 6,6;  $p < 0,05$ ). При этом наиболее значимая связь установлена с психофизиологическими факторами, характеризующими напряженность труда ( $df = 1$ ;  $\chi^2$  Вальда = 10,5;  $p < 0,001$ ).

Средний возраст в изучаемых группах составил, соответственно,  $39,2 \pm 0,3$  года у лиц, работающих во вредных условиях, и  $40,6 \pm 0,5$  года — без вредных условий труда ( $df = 1$ ;  $F = 6,2$ ;  $p < 0,05$ ).

Анализ распространенности АГ в зависимости от возраста и профессиональной деятельности выявил ее более высокую частоту встречаемости в возрастном диапазоне 40–49 лет у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 5,2$ ;  $p < 0,05$ ).

Распространенность АГ возрастала с увеличением возраста как среди работающих без вредных условий ( $df = 3$ ;  $\chi^2 = 65,5$ ;  $p < 0,001$ ), так и среди работающих во вредных условиях труда ( $df = 3$ ;  $\chi^2 = 161,1$ ;  $p < 0,001$ ).

Была установлена более высокая распространенность АГ среди мужчин (35,3 %) в сравнении с женщинами (25,4 %) в изучаемой популяции ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 16,1$ ;  $p < 0,001$ ).

Среди мужчин, имеющих неблагоприятные производственные факторы, выявлена более высокая частота встречаемости АГ (36,4 %) в сравнении с женщинами (21,7 %) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 21,5$ ;  $p < 0,001$ ).

В организованной популяции НОПССЗ определялась в 11,1 % случаев (12,4 % у работников без вредных профессиональных условий труда и 10,4 % у работающих с неблагоприятными производственными факторами) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 1,0$ ;  $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что не выявлено различий в частоте встречаемости НОПССЗ у мужчин и женщин, работающих как без профессиональной вредности (соответственно, 12,8 и 11,5 %;  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ), так и с профессиональной вредностью (соответственно, 10,4 и 10,3 %;  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ).

Не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости АГ у лиц с НОПССЗ в сравнении с обследуемыми без НОПССЗ как среди работников без вредных условий труда ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ), так и с вредными профессиональными факторами ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,3$ ;  $p > 0,05$ ). Достоверных различий в распространенности АГ в зависимости от наличия или отсутствия профессиональных вредностей и наличия или отсутствия НОПССЗ выявлено не было (соответственно,  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,1$ ;  $p > 0,05$  и  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 1,4$ ;  $p > 0,05$ ).

Высшее образование имели 15,7 % работников организованной популяции (26,7 % лиц без вредных условий труда и 10,4 % работающих с неблагоприятными производственными факторами) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 63,1$ ;  $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что выявлены различия в частоте наличия высшего образования у мужчин и женщин, работающих без вредных условий труда (36,3 и 21,1 %) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 12,6$ ;  $p < 0,001$ ), а также тенденция у работающих с неблагоприятными производственными факторами (11,6 и 7,9 %) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 3,3$ ;  $p < 0,1$ ).

Установлена более высокая частота встречаемости АГ у работников без высшего образования (33,1 %) в сравнении с работниками с высшим образованием (18,8 %) среди группы лиц, работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 8,5$ ;  $p < 0,01$ ).

В организованной популяции была выявлена частота встречаемости курения в настоящем у 39,8 % (28 % у работников без вредных условий труда и 45,4 % у работающих с неблагоприятными производственными факторами) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 41,6$ ;  $p < 0,001$ ), курения в прошлом — 8,6 % (4,8 % у работников без профессиональной вредности и 10,5 % у работающих во вредных условиях труда) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 12,9$ ;  $p < 0,001$ ) и отсутствия курения в настоящем и прошлом — 51,6 % (67,4 % у работников без вредных условий труда и 44,2 % у работающих с неблагоприятными производственными факторами) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 67,3$ ;  $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что частота вовлеченности в курение мужчин значительно выше, чем женщин, работающих как без вредных условий труда (соответственно, 60,2 и 16,6 %) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 92,7$ ;  $p < 0,05$ ), так и с неблагоприятными производственными факторами (66,6 и 33,6 %) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 94,2$ ;  $p < 0,001$ ).

Была выявлена тенденция к более высокой распространенности АГ у лиц с вовлеченностью в курение в сравнении с лицами, не курящими в настоящем и не курившими в прошлом, среди работников с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 3,1$ ;  $p < 0,1$ ).

Распространенность злоупотребления алкоголем в изучаемой популяции составила 12,2 % (6,7 % у работников без вредных условий труда и 14,7 % у работающих с неблагоприятными производственными факторами) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 18,6$ ;  $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что частота злоупотребления алкоголем у мужчин значительно выше, чем у женщин, работающих без профессиональной вредности (соответственно, 12,3 и 3,5 %;  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 13,3$ ;  $p < 0,001$ ), в то время как у работников, имеющих неблагоприятные производственные факторы, не отмечается различий по полу (соответственно, 15,8 и 12,6 %;  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 1,7$ ;  $p > 0,05$ ).

Более высокая частота встречаемости АГ выявлена у лиц, злоупотребляющих алкоголем, в сравнении с лицами без злоупотребления алкоголем как среди лиц, работающих без вредных условий труда ( $df = 1; \chi^2 = 9,8; p < 0,01$ ), так и среди работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1; \chi^2 = 9,4; p < 0,01$ ).

В организованной популяции частота встречаемости низкой физической активности составила 15,4 % (18,5 % у лиц без вредных условий труда и 13,9 % у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1; \chi^2 = 5,0; p < 0,05$ )). Необходимо отметить, что не выявлено различий в частоте встречаемости низкой физической активности между мужчинами и женщинами, работающими без вредных условий труда (17,5 и 19 %) ( $df = 1; \chi^2 = 0,2; p > 0,05$ ), однако имеются различия у работающих с неблагоприятными производственными факторами (соответственно, 10,9 и 20,1 %;  $df = 1; \chi^2 = 15,3; p < 0,001$ ).

Более высокая распространенность АГ выявляется у лиц с наличием низкой физической активности в сравнении с группой лиц с отсутствием низкой физической активности среди работающих без профессиональной вредности ( $df = 1; \chi^2 = 4,9; p < 0,05$ ).

Средний уровень ИМТ составил 26 кг/м<sup>2</sup> среди работников без вредных условий труда и 25,4 кг/м<sup>2</sup> среди работающих с неблагоприятными производственными факторами в изучаемой популяции ( $df = 1; F = 5,1; p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что уровень ИМТ у женщин составлял 26 кг/м<sup>2</sup> и был выше, чем у мужчин — 25,3 кг/м<sup>2</sup> ( $df = 1; F = 8,5; p < 0,01$ ).

Выявлена более высокая распространенность АГ в зависимости от работы во вредных условиях труда у лиц с нормальной массой тела ( $df = 1; \chi^2 = 4,1; p < 0,05$ ), в то время как у лиц с избыточной массой тела ( $df = 1; \chi^2 = 0,1; p > 0,05$ ) и ожирением ( $df = 1; \chi^2 = 4,9; p < 0,05$ ) аналогичных различий не наблюдалось. Установлен рост распространенности АГ при увеличении ИМТ как у лиц, работающих без вредных условий труда ( $df = 2; \chi^2 = 57,9; p < 0,05$ ), так и у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 2; \chi^2 = 68,9; p < 0,05$ ).

В организованной популяции распространенность низкого уровня ПВЧПС при чувствительности на передней трети языка раствора поваренной соли с концентрацией 0,125 % и ниже составила 10,1 % (9,8 % у работающих без вредных условий труда и 10,3 % у работающих с неблагоприятными производственными факторами; среднего уровня ПВЧПС при чувствительности на передней трети языка раствора поваренной соли концентрацией 0,25 % — 45,2 % (50,8 % у лиц без профессиональной вредности и 41,6 % у работающих с професси-

ональной вредностью; высокого ПВЧПС при чувствительности на передней трети языка раствора поваренной соли концентрацией 0,5 % — 38,4 % (34,7 % у лиц без вредных условий труда и 40,7 % у работников, имеющих неблагоприятные производственные факторы; очень высокого уровня ПВЧПС при чувствительности на передней трети языка раствора поваренной соли концентрацией 1,0 % и выше — 6,3 % (4,7 % у лиц без профессиональной вредности и 7,4 % у работающих во вредных условиях труда).

Частота встречаемости низкого уровня ПВЧС у мужчин наблюдалась в 8,5 % случаев, а у женщин — в 11,9 % случаев, среднего уровня ПВЧС у мужчин — 35,3 %, у женщин — 56,8 %, высокого уровня ПВЧС у мужчин — 47,2 %, у женщин — 28 %, очень высокий уровень ПВЧС: у мужчин — 8,9 %, у женщин — 3,3 %.

Выявлена более высокая частота встречаемости АГ при очень высоком уровне ПВЧС среди работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1; \chi^2 = 5,6; p < 0,05$ ). Также отмечается увеличение распространенности АГ при увеличении ПВЧПС как у лиц, работающих без вредных профессиональных условий ( $df = 3; \chi^2 = 51,9; p < 0,001$ ); так и среди работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 3; \chi^2 = 169,8; p < 0,001$ ).

Средний уровень ЧСС в организованной популяции у работников без вредных условий труда составил  $70,8 \pm 0,3$  уд/мин и  $69,9 \pm 0,2$  уд/мин у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1; F = 5,6; p < 0,05$ ). У женщин средний уровень ЧСС составлял  $70,9 \pm 0,3$  уд/мин и был достоверно выше в сравнении с мужчинами, у которых он составил  $69,6 \pm 0,2$  уд/мин ( $df = 1; F = 11,7; p < 0,001$ ).

Среднее значение  $S_{V1} + R_{V5-6}$  у работников без вредных условий труда в организованной популяции составило  $24,9 \pm 0,6$  мм и  $27,9 \pm 0,4$  мм у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1; F = 14,9; p < 0,01$ ). У мужчин сумма амплитуды зубцов  $S_{V1} + R_{V5-6}$  была значительно выше по сравнению с женщинами (соответственно,  $29,4 \pm 0,4$  и  $23,3 \pm 0,5$  мм;  $df = 1; F = 95,0; p < 0,001$ ).

Средний уровень ОХС в организованной популяции составил  $5,68 \pm 0,03$  ммоль/л ( $5,73 \pm 0,07$  ммоль/л у работников без вредных условий труда и  $5,66 \pm 0,04$  ммоль/л у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1; F = 0,8; p > 0,05$ )). У работающих без профессиональной вредности в сравнении с работающими с вредными профессиональными факторами достоверных различий в частоте встречаемости ОХС  $\geq 5$  ммоль/л выявлено не было (соответственно 71,4 и 74,9 %;  $df = 1; \chi^2 = 1,4; p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что

уровень ОХС у мужчин в сравнении с женщинами был достоверно выше и составлял, соответственно,  $5,76 \pm 0,4$  и  $5,57 \pm 0,5$  ммоль/л ( $df = 1$ ;  $F = 8,5$ ;  $p < 0,01$ ).

Установлено увеличение распространенности АГ при уровне ОХС  $\geq 5$  ммоль/л как среди лиц, работающих без вредных условий труда ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 5,3$ ;  $p < 0,05$ ), так и среди работников, имеющих неблагоприятные производственные факторы ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 17,8$ ;  $p < 0,001$ ).

В изучаемой популяции средний уровень ХС-ЛПНП составил  $3,92 \pm 0,05$  ммоль/л ( $3,98 \pm 0,11$  ммоль/л у работников без вредных условий труда и  $3,89 \pm 0,06$  ммоль/л у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $F = 0,5$ ;  $p > 0,05$ )). Уровни ХС-ЛПНП  $\geq 3$  ммоль/л были выявлены в 82,7 % у лиц, работающих без профессиональной вредности, и 79,2 % у лиц, работающих с профессиональной вредностью ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,6$ ;  $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что не выявлено достоверных различий между мужчинами и женщинами в уровне ХС-ЛПНП: соответственно,  $3,94 \pm 0,06$  и  $3,88 \pm 0,09$  ммоль/л;  $df = 1$ ;  $F = 0,3$ ;  $p > 0,05$ ).

Установлено увеличение распространенности АГ при уровне ХС-ЛПНП  $\geq 3$  ммоль/л как среди лиц, работающих без вредных профессиональных условий ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 5,9$ ;  $p < 0,05$ ), так и среди работников, имеющих неблагоприятные производственные факторы ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 9,6$ ;  $p < 0,01$ ).

В изучаемой популяции средний уровень ХС-ЛПВП составил  $1,38 \pm 0,02$  ммоль/л ( $1,42 \pm 0,05$  ммоль/л у работников без вредных условий труда и  $1,37 \pm 0,02$  ммоль/л у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $F = 1,1$ ;  $p > 0,05$ )). Низкий уровень ХС-ЛПВП был выявлен у 24 % лиц без профессиональной вредности и 19,5 % — у лиц, имеющих вредные условия производства ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,9$ ;  $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что более высокий уровень ХС-ЛПВП выявлен у женщин и составлял, соответственно,  $1,48 \pm 0,04$  ммоль/л против  $1,34 \pm 0,03$  ммоль/л у мужчин ( $df = 1$ ;  $F = 10,0$ ;  $p < 0,01$ ).

Низкий уровень ХС-ЛПВП имел более высокую частоту встречаемости у женщин и составлял 24,8 % против 18,4 % у мужчин ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 3,4$ ;  $p < 0,05$ ).

В группе лиц с низким уровнем ХС-ЛПВП была выявлена более высокая частота встречаемости АГ, которая не достигла статистической значимости как у работников без профессиональной вредности ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,2$ ;  $p > 0,05$ ), так и у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 1,1$ ;  $p > 0,05$ ).

Средний уровень ТГ в изучаемой популяции составил  $1,60 \pm 0,05$  ммоль/л ( $1,63 \pm 0,9$  ммоль/л у лиц без вредных условий производства и  $1,59 \pm$

$0,06$  ммоль/л у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $F = 0,1$ ;  $p > 0,05$ )). Частота встречаемости ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л среди лиц без вредных производственных факторов в сравнении с работающими с профессиональной вредностью достоверно не отличается (соответственно, 36,4 и 32,5 %;  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,6$ ;  $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что уровень ТГ у мужчин в сравнении с женщинами был достоверно выше и составлял, соответственно,  $1,74 \pm 0,7$  ммоль/л против  $1,37 \pm 0,06$  ммоль/л ( $df = 1$ ;  $F = 12,9$ ;  $p < 0,001$ ).

Установлено увеличение распространенности АГ при уровне ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л среди работников, имеющих профессиональную вредность ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 15,5$ ;  $p < 0,001$ ), по сравнению с работающими без вредных условий труда ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,7$ ;  $p > 0,05$ ).

Средний уровень глюкозы в изучаемой популяции составил  $6,06 \pm 0,04$  ммоль/л ( $5,97 \pm 0,08$  ммоль/л у работников без вредных условий труда и  $6,09 \pm 0,04$  ммоль/л у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $F = 2,3$ ;  $p > 0,05$ )). Нарушенная толерантность к глюкозе встречалась в 29,8 % случаев (26,8 % у работников без профессиональной вредности и 30,9 % у лиц, имеющих вредные условия труда ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 1,7$ ;  $p > 0,05$ )), сахарный диабет — в 10,1 % (9,4 % у работников, не имеющих профессиональной вредности, и 10,4 % у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,3$ ;  $p > 0,05$ )). Средний уровень глюкозы у мужчин был достоверно выше в сравнении с женщинами и составил  $6,19 \pm 0,05$  ммоль/л против  $5,88 \pm 0,5$  ммоль/л ( $df = 1$ ;  $F = 16,9$ ;  $p > 0,001$ ). Частота встречаемости нарушенной толерантности к глюкозе у мужчин была достоверно выше в сравнении с женщинами (соответственно, 36,1 и 20,7 %;  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 28,6$ ;  $p < 0,01$ ), в то время как при сахарном диабете достоверные отличия между мужчинами и женщинами отсутствуют (соответственно, 10,6 и 9,5 %;  $df = 1$ ;  $\chi^2 = 0,4$ ;  $p > 0,05$ ).

При увеличении уровня глюкозы отмечается увеличение частоты встречаемости АГ как среди работников без вредных условий труда ( $df = 3$ ;  $\chi^2 = 8,5$ ;  $p < 0,05$ ), так и среди работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 3$ ;  $\chi^2 = 44,8$ ;  $p < 0,001$ ).

Средний уровень СКФ в организованной популяции составил  $118,66 \pm 2,49$  ммоль/л у работников без вредных условий труда и  $125,11 \pm 1,66$  ммоль/л у работающих с неблагоприятными производственными факторами ( $df = 1$ ;  $F = 4,4$ ;  $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что СКФ у мужчин была выше, чем у женщин (соответственно,  $128,61 \pm 1,77$  и  $115,72 \pm 2,16$ ) ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 21,5$ ;  $p < 0,001$ ).

Не выявлено изменений частоты встречаемости АГ у лиц с СКФ < 90 мл/мин/м<sup>2</sup> в зависимости от условий труда ( $df = 1$ ;  $\chi^2 = 21,5$ ;  $p > 0,05$ ).

С учетом выявленных достоверных связей, изученных факторов риска при проведении однофакторного регрессионного анализа было изучено влияние этих факторов на рас-

пространенность АГ с поправкой на возраст, пол и профессиональную деятельность по данным 2004 г. (таблица 1).

В 2014 г. были установлены достоверные ассоциации распространенности АГ с факторами риска, с которыми не были выявлены ассоциации в 2004 г. (таблица 2).

Таблица 1 — Факторы риска, ассоциированные с распространенностью АГ в организованной популяции в 2004 г.

Факторы риска	$\chi^2$ Вальда	p
Возраст, лет	199,7	< 0,001
Мужской пол*	17,1	< 0,001
НОПССЗ*	3,7	< 0,05
Злоупотребление алкоголем*	2,8	< 0,001
Низкая физическая активность*	7,1	< 0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	92,3	< 0,01
ПВЧС, % р-ра NaCl	84,7	< 0,05
ЧСС, уд/мин	56,9	< 0,001
Сумма амплитуды зубцов S <sub>V1</sub> + R <sub>V5-6</sub> , мм	30,5	< 0,001
Общий ХС, ммоль/л	13,9	< 0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,7	< 0,05
ТГ, ммоль/л	10,1	< 0,01
СКФ	7,3	< 0,01
Глюкоза, ммоль/л	12,0	< 0,01

\* — Номинальная, дихотомическая переменная: 0 — нет; 1 — есть.

Таблица 2 — Факторы риска, ассоциированные с распространенностью АГ в организованной популяции в 2014 г.

Факторы риска	$\chi^2$ Вальда	P
Образование*	8,0	< 0,01
Фактор профессиональной деятельности*	6,6	< 0,05
Курение в настоящем и прошлом*	16,7	< 0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	14,9	< 0,001

Таким образом, среди работников организованной популяции по сравнению с общепопуляционными данными отмечается более высокий уровень гиперхолестеринемии и нарушенной толерантности к глюкозе, что, по-видимому, связано с достаточно высокой частотой встречаемости психофизиологических факторов, характеризующих напряженность труда. Вместе с тем более низкая частота встречаемости курения, злоупотребления алкоголя и низкой физической активности способствуют более низкой частоте встречаемости АГ и ее осложнений в виде инфаркта миокарда и инсульта [1]. Проведение ежегодных профилактических осмотров и оздоровительных мероприятий в санатории, по-видимому, позволяет эффективно вести борьбу с традиционными факторами риска и способствует снижению сердечно-сосудистой заболеваемости [7]. В сложившейся ситуации и при современном уровне знаний пришла пора, как нам кажется, не исключая медицинские и поведенческие ас-

пекты возникновения болезней сердечнососудистой системы, обратиться к анализу причинно-следственных взаимосвязей последних с современными особенностями и условиями труда. Таким комплексным подходом, как нам представляется, можно было бы помочь разработке более эффективных профилактических программ не только на индивидуальном, медицинском, но на социальном и государственном уровнях.

#### Выводы

1. В организованной популяции установлено достаточно высокая распространенность АГ, которая составила 31,1 %, при этом 30 % — среди работников без профессиональной вредности, 31,6 % — среди работников с профессиональной вредностью. По данным 1-го скрининга не выявлено взаимосвязи распространенности АГ с профессиональной деятельностью. Однако через 10 лет такая связь установлена, причем наиболее значимая связь установлена с профессиональной вредностью, связанной с психофизиологическими факторами,

характеризующими напряженность труда. При этом среди работающих с неблагоприятными производственными факторами установлена более высокая частота отсутствия высшего образования, встречаемости курения в настоящем и прошлом, злоупотребления алкоголем, низкой физической активности, высокого и очень высокого уровня ПВЧПС, а также более высокая ЧСС и сумма амплитуд зубцов  $S_{V1}-R_{V5-6}$  и СКФ.

2. У мужчин в организованной популяции выявлены достоверно более высокие уровни частоты наличия высшего образования, встречаемости курения в настоящем и прошлом, злоупотребления алкоголем, высокого и очень высокого уровня ПВЧПС, суммы амплитуд зубцов  $S_{V1}-R_{V5-6}$ , уровня ОХС, ТГ, глюкозы, частоты встречаемости нарушений толерантности к глюкозе, СКФ. У женщин выше уровень низкой физической активности, ИМТ, ЧСС, низкий уровень ХС-ЛПНП, что безусловно требует различных гендерных подходов к профилактическим мероприятиям.

3. Определены уровни достоверно значимых количественных факторов риска распространенности АГ: возраст старше 40 лет для работающих без вредных условий труда и старше 30 лет для работающих с неблагоприятными производственными факторами; ИМТ выше  $25 \text{ кг/м}^2$  независимо от профессиональной деятельности; ПВЧПС 0,25 % и выше для работающих без вредных условий труда и ПВЧПС 0,5 % и выше для работающих с неблагоприятными производственными факторами; сумма амплитуд зубцов  $S_{V1}-R_{V5-6} > 35 \text{ мм}$  независимо от профессиональной деятельности; ЧСС более 70 уд/мин независимо от профессиональной деятельности; гиперхолестеринемия независимо от профессиональной деятельности; гипертриглицеридемия независимо от профессиональной деятельности; высокий уровень ХС-ЛПНП независимо от профессиональной деятельности; уровень глюкозы более  $6,1 \text{ ммоль/л}$  независимо от профессиональной деятельности.

4. Распространенность АГ достоверно ассоциируется помимо возраста и пола с наследственной отягощенностью по преждевременной сердечно-сосудистой заболеваемости, злоупотреблением алкоголем, низкой физической активностью, ИМТ, ПВЧПС, ЧСС, суммой амплитуд зубцов  $S_{V1} + R_{V5-6}$ , уровнем ОХС, уровнем ХС-ЛПНП, уровнем триглицеридов, глюкозы, СКФ и через 10 лет — с отсутствием высшего образования, фактором профессиональной деятельности, курением в настоящем и прошлом, ХС-ЛПНП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Подпалов ВП, Счастливенко АИ, Деев АД, Журова ОН, Огризко НН, Сорокина ВГ. Распространенность факторов риска в зависимости от уровней артериального давления в городской

неорганизованной популяции (данные одномоментного исследования). Кардиол в Беларуси. 2012;(4):76–88.

2. Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ, Константинов ВВ, Баланова ЮА, Капустина АВ, Лельчук ИН, Шальнова СА, Деев АД. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскул Тер и Профилактика. 2018;10(1):9–13.

3. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Ощепкова ЕВ, Шальнова СА, Яровая ЕБ, Конради АО, Бойцов СА. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиол. 2014;54(10):4–12.

4. Booth JN 3rd, Li J, Zhang L, Chen L, Muntner P, Egan V. Trends in Prehypertension and Hypertension risk factors in US adults: 1999–2012. Hypertension. 2017;70(2): 275–84.

5. Федина ИН. Оценка риска развития артериальной гипертензии в условиях воздействия шумового и химического факторов производства. Медицина Труда и Пром Экология. 2017;(2):21–25.

6. Гимаева ЗФ, Бакиров АБ., Каримова ЛК., Гимранова ГГ, Мухаммадиева ГФ, Каримов ДО. Производственные и генетические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у работников нефтехимических производств. Тер Архив. 2018;90(1):49–53.

7. Телкова ИЛ. Профессиональные особенности труда и сердечно-сосудистые заболевания: риск развития и проблемы профилактики. Клинико-эпидемиологический анализ. Сиб Мед Журн. 2012;27(1).

8. Chalmers JI, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee of the World Health Organization. Clin. Exp. Hypertens. 1999;21(5-6):1009–60.

9. Чазова ЛВ. Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца среди населения. Кардиол. 1984(4):627–24.

10. Глазунов ИС, Потемкина РА, Попович МВ. Разработка системы мониторинга поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России. Москва, Россия: МАКС Пресс, 2002.

11. Некрасова АА, Суворов ЮИ, Мусаев ЗМ. Патологическая роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение его при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками. Бюл Всесоюз Кардиол Науч Центра АМН СССР. 1984;(1):68–72.

12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499–502.

13. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32(14):1769–1818.

14. Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34(39):3035–87.

15. Mancia G1, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462–1536.

16. Мрочек АГ, Нечесова ТА, Коробко ИЮ, Ливенцева ММ, Павлова ОС, Пристром АМ. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации. Минск, Беларусь: ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ; 2010. 53 с.

#### REFERENCES

1. Podpalov VP, Schastlivenko AI, Deev AD, Zhurova ON, Ogrizko NN, Sorokina VG. Rasprostranennost' faktorov riska v zavisimosti ot urovnej arterial'nogo davleniya v gorodskoj neorgani-



zovannoj populjacii (dannye odnomomentnogo issledovanija). Kardiolog v Belarusi. 2012;(4):76–88. (In Russ.)

2. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova JuA, Kapustina AV, Lel'chuk IN, Shal'nova SA, Deev AD. Jepidemiologija arterial'noj gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiolog Ter i Profilaktika. 2018;10(1):9–13. (In Russ.)

3. Chazova IE, Zhernakova JuV, Oshhepkova EV, Shal'nova SA, Jarovaja EB, Konradi AO, Bojcov SA. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistyh zabolevanij v rossijskoj populjacii bol'nyh arterial'noj gipertoniej. Kardiolog. 2014;54(10):4–12. (In Russ.)

4. Booth JN 3rd, Li J, Zhang L, Chen L, Muntner P, Egan B. Trends in Prehypertension and Hypertension risk factors in US adults: 1999–2012. Hypertension. 2017;70(2): 275–84.

5. Fedina IN. Ocenka riska razvitiya arterial'noj gipertonii v uslovijah vozdeystvija shumovogo i himicheskogo faktorov proizvodstva. Medicina Truda i Prom Jekologija. 2017;(2):21–25. (In Russ.)

6. Gimaeva ZF, Bakirov AB., Karimova LK., Gimranova GG, Muhammadieva GF, Karimov DO. Proizvodstvennye i geneticheskie faktory riska razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij u rabotnikov neftehimicheskikh proizvodstv. Ter Arhiv. 2018;90(1):49–53. (In Russ.)

7. Telkova IL. Professional'nye osobennosti truda i serdechno-sosudistye zabolevaniya: risk razvitiya i problemy profilaktiki. Kliniko-jepidemiologicheskij analiz. Sib Med Zhurn. 2012;27(1). (In Russ.)

8. Chalmers JI, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee of the World Health Organization. Clin. Exp. Hypertens. 1999;21(5-6):1009–60.

9. Chazova LV. Mnogofaktornaja profilaktika ishemiceskoy bolezni serdca sredi naselenija. Kardiolog. 1984(4):627–24. (In Russ.)

10. Glazunov IS, Potemkina RA, Popovich MV. Razrabotka sistemy monitorirovanija povedencheskikh faktorov riska razvitiya

hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij v Rossii. Moskva, Rossija: MAKSS Press, 2002. (In Russ.)

11. Nekrasova AA, Suvorov JuI, Musaev ZM. Patofiziologicheskaja rol' vkusovoj chuvstvitel'nosti k povarennoj soli i opredelenie ego pri lechenii bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju diuretikami. Bjul Vsesojuz Kardiolog Nauch Centra AMN SSSR. 1984;(1):68–72. (In Russ.)

12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499–502.

13. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32(14):1769–1818.

14. Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34(39):3035–87.

15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462–1536.

16. Mrochek AG, Nechesova TA, Korobko Iju, Livenceva MM, Pavlova OS, Pristrom AM. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noj gipertenzii. Nacional'nye rekomendacii. Minsk, Belarus': GU «Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr «Kardiologija» MZ RB; 2010. 53 p. (In Russ.)

Поступила 12.03.2019

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 576.311.347:577.171.5

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ НУКЛЕОЗИДНОГО ИНГИБИТОРА ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ АЗИДОТИМИДИН

М. Н. Курбат, Р. И. Кравчук, О. Б. Островская

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

**Цель:** изучить микроскопические и ультраструктурные изменения печени крыс при воздействии AZT.

**Материалы и методы.** Проведено гистологическое и электронно-микроскопическое исследование образцов печени с морфометрией митохондрий.

**Результаты.** 7-суточное введение AZT не вызывает существенных структурных изменений печени. Воздействие препарата на протяжении 21 суток приводит к развитию умеренных воспалительных и дегенеративных процессов в печени, в том числе к изменению структуры митохондрий гепатоцитов.

**Заключение.** Одним из патогенетических механизмов гепатотоксического эффекта AZT является его влияние на структурно-функциональные свойства митохондрий гепатоцитов.

**Ключевые слова:** азидотимидин, печень, ультраструктура, митохондрии.

**Objective:** to study the microscopic and ultrastructural changes in the liver of rats exposed to AZT.

**Material and methods.** The histological and electron microscopic examination of the liver samples with mitochondrial morphometry has been performed.

**Results.** The 7-day administration of AZT does not cause any significant structural changes in the liver. The exposure to the drug for 21 days leads to the development of moderate inflammatory and degenerative processes in the liver, including changes in the structure of hepatocyte mitochondria.

**Conclusion.** One of the pathogenetic mechanisms of the hepatotoxic effect of AZT is its impact on the structural and functional properties of hepatocyte mitochondria.

**Key words:** azidothymidine, liver, ultrastructure, mitochondria.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 61-67**

**The Morphological Assessment of Rats' Liver after the Introduction of the Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor of Azidothymidine**

**M. N. Kurbat, R. I. Kravchuk, O. B. Ostrovskaya**

### **Введение**

Применение антиретровирусной терапии (АРТ) существенно повышает продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных больных. В соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, утвержденным Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 41 от 01.06.2017 г., схемы АРТ (как стартовые, так и последующие) включают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Нуклеозидный аналог азидотимидин (AZT, 3'-азидо-3'-дезокситимидин, зидовудин) был первым эффективным средством лечения ВИЧ-инфекции и продолжает широко использоваться в качестве одного из элементов АРТ в настоящее время. Однако данные о его цитотоксическом эффекте незначительны и противоречивы. Но есть мнение, что накопление AZT-ТР в клетке индуцирует апоптоз, приводящий, в частности, к гепатотоксичности [1, 2].

Длительное применение AZT нередко сопровождается такими побочными эффектами, как миопатия, гепатопатия и лактоацидоз, в патогенетической основе которых лежит нарушение функционирования митохондрий. Ряд исследований *in vitro* и *in vivo* указывают на возможные механизмы, приводящие к AZT-индуцированной цитопатии, связанные с митохондриальной токсичностью. Выяснено, что продолжительное воздействие препарата может вызывать истощение митохондриальной ДНК (мтДНК), напрямую воздействовать на митохондриальную биоэнергетику, провоцировать окислительный стресс, понижать содержание L-карнитина и т. д. [3].

Выдвигается гипотеза о том, что AZT-индуцированная патология митохондрий обусловлена главным образом снижением содержания мтДНК [4]. Согласно этой гипотезе, истощение мтДНК приводит к дисфункции комплексов цепи переноса электронов, тем самым снижая окислительное фосфорилирование и производство АТФ, что не соответствует минимальным потребностям в энергии, необходимым для поддержания нормальной жизнедеятельности [3]. Кроме того, превалирование анаэробного гликолиза приводит к накопле-

нию молочной кислоты [5]. Действительно, было показано, что вызванное AZT истощение мтДНК в клетках крови предшествовало молочной ацидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов [6]. В дополнение к этому AZT вызывает дисрегуляцию процессов формирования и деградации аутофагосом и накопление этих структур в гепатоците [7], что может вести к замедлению естественного процесса удаления неполноценных митохондрий, необходимого для поддержания их нормальной функции.

Среди морфологических проявлений отмечаются липидная инфильтрация паренхимы, очаговые воспалительные изменения, некроз отдельных гепатоцитов и расширение синусоидов [8, 9]. Однако в научных публикациях практически отсутствуют сведения о влиянии AZT на ультраструктуру гепатоцитов и, в частности, на состояние их митохондриального аппарата.

### **Цель исследования**

Изучить характер микроскопических и ультраструктурных изменений печени при воздействии AZT в эксперименте.

### **Материал и методы**

Исследование проведено на 21 особи белых нелинейных крыс-самцов массой  $232,5 \pm 20,35$  грамма. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Эксперимент выполнен с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Крысы были разделены на 3 группы: контрольную и две опытные по 7 особей в каждой группе. Все препараты вводили внутривенно (в/в) через зонд в суспензии на 0,9 % растворе натрия хлорида. Животным 1-й опытной группы вводили AZT в дозе 100 мг/кг/сутки 7 суток («AZT-7»). Животным 2-й группы вводили AZT в аналогичной дозе 21 сутки («AZT-21»). Контрольные животные получали в/в эквивалентное количество 0,9 % раствора натрия хлорида. Для гистологического исследования образцы печени фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для

электронно-микроскопического исследования образцы печени фиксировали 1% раствором четырехоксида осмия ( $\text{OsO}_4$ , «Fluca», USA) на 0,1M буфере Миллонига (натрий фосфорнокислый, «Анализ-Х», Беларусь, NaOH, «Stanlab», Poland), pH 7,4, при +4 °C в течение 2 часов и заливали в аралдитную смолу (Araldite, «Fluca», Germany). Ультратонкие срезы (35 нм) изготавливали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Austria), контрастировали 2 % раствором уранилацетата (Uranyl acetate, «SERVA») и цитратом свинца (нитрат свинца, «MERCK»; натрий лимоннокислый, «Анализ-Х») по E. S. Reynolds. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Japan). Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Germany) и программы iTEM (Version 5.0 (Build 1224); Serial Number A3766900-7E852FAB).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica», 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q). Оценку распределения осуществляли с помощью критерия Shapiro-Wilk. Данные представлены в виде медианы (Me) и 25%–75% интерквартильного интервала.

#### **Результаты и обсуждение**

Через 7 суток после введения AZT по описанной выше схеме в печени животных микроскопически регистрировались некоторые структурные особенности, аналогичные печени контрольных крыс: слабовыраженная перипортальная лимфогистиоцитарная инфильтрация (ЛГИ) и проникновение воспалительного инфильтрата в дольку печени с формированием мелкоочаговых скоплений в просвете синусоидов (5–10 клеток). У 50 % животных отмечено умеренное расширение синусоидных капилляров в центрлобулярной области, у 30 % крыс имела место микровакуолизация цитоплазмы гепатоцитов в перипортальной области за счет повышенного накопления липидных включений различных размеров, в то время как в гепатоцитах печени контрольных животных липидные включения единичные, мелкие и скопления не образуют. Практически у всех крыс цитоплазма многих гепатоцитов в этой области была несколько темнее, чем в центрлобулярной, что может быть обусловлено большим содержанием органелл.

Электронно-микроскопически установлено, что после краткосрочного воздействия азидотимидина в гепатоцитах регистрировались морфологические признаки, указывающие на активное биосинтетическое состояние клеток. Об этом свидетельствовала морфология ядер, которые содержали одно или два крупных, периферически локализованных ядрышка с преимущественным содержанием гранулярного ком-

понента, многочисленные широкие поры в кариемме, преобладание эухроматина в кариемме (рисунок 1а). Визуализировалась хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС) с обилием ассоциированных с ее цистернами рибосом (рисунки 1б, в). Ультраструктура многочисленных митохондрий, отличающихся полиморфизмом, матриксом умеренной электронной плотности, наличием многочисленных, упорядоченно ориентированных крист, а также множество делящихся органелл (рисунок 1в) также указывают на активные биосинтетические процессы в печени, сопоставимые с печенью контрольных животных. При этом визуально количество митохондрий и их делящихся форм представлялось большим.

В соответствии с центральной ролью митохондрий в клеточном метаболизме и тесной корреляционной связью между их структурой и функцией для оценки ультраструктурных изменений, наблюдаемых нами при лекарственном поражении печени AZT, мы провели детальное морфометрическое исследование этих органелл [10]. Согласно полученным данным, объемная плотность, количество, размеры, форма митохондрий и их насыщенность кристами в данной группе животных не имели достоверных отличий в сравнении с контролем (таблица 1).

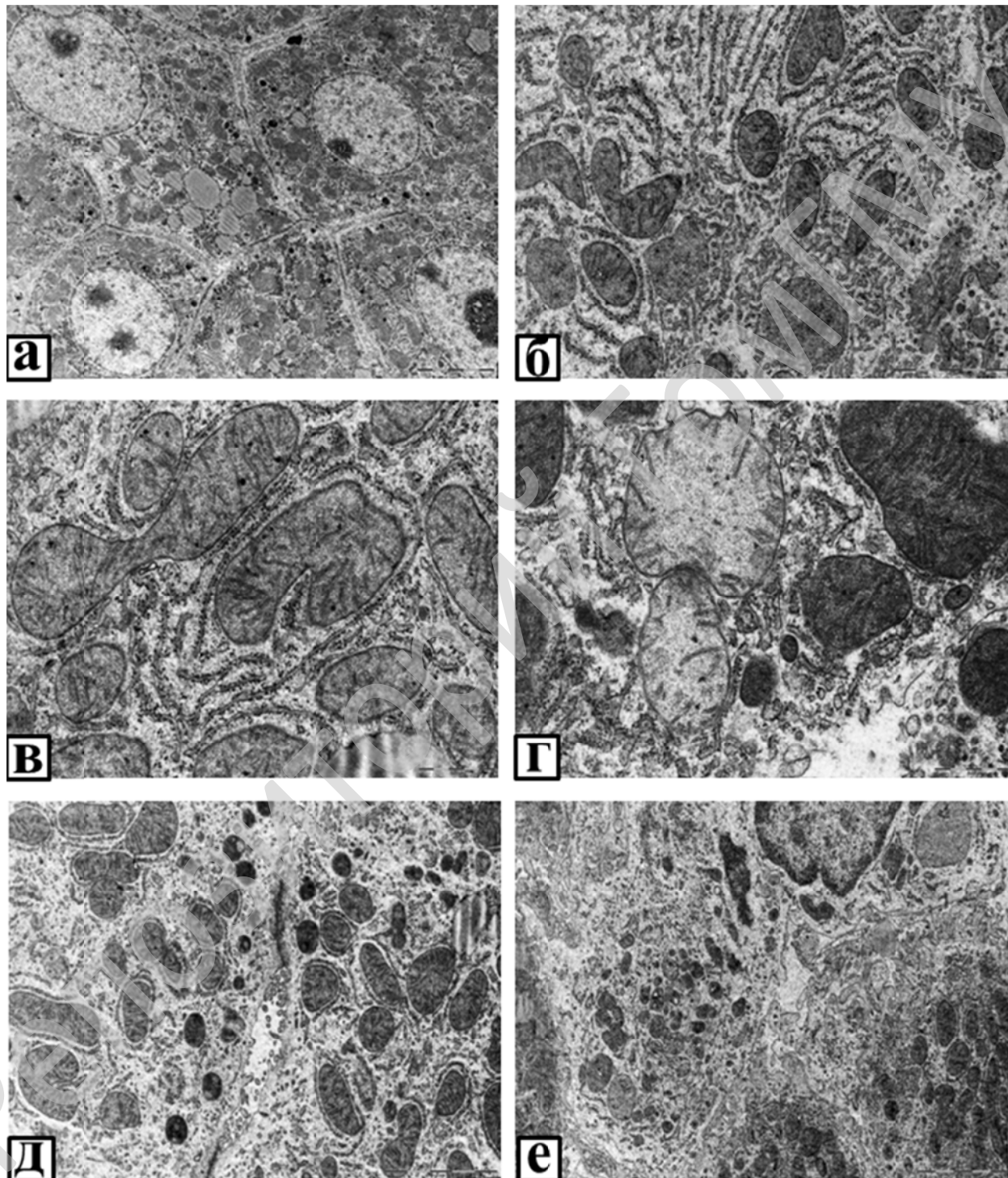
Местами обнаруживались единичные измененные митохондрии, которые имели набухший, просветленный матрикс, укороченные и редуцированные кристы (рисунок 1г). Подобные органеллы характеризуются пониженным биосинтетическим и биоэнергетическим потенциалом и могут указывать на токсический эффект азидотимидина на отдельные гепатоциты.

В большинстве гепатоцитов наблюдалась гиперплазия профилей ГлЭС (рисунок 1б), что, по-видимому, связано с усилением процесса детоксикации и изменением липидного обмена. В соответствии с этим нами отмечено умеренное возрастание количества липидных включений в цитоплазме части гепатоцитов (рисунок 1а), что согласуется с микровакуолизацией их цитоплазмы на микроскопическом уровне и считается показателем дополнительного энергетического обеспечения клеток. На билиарных полюсах гепатоцитов регистрировалось возрастание числа первичных и вторичных лизосом (преимущественно липидолизосом) (рисунок 1д), которое может свидетельствовать об активации процессов деградации клеточных компонентов.

В просветах синусоидных капилляров выявлялись мелкие очаги внутридольковой инфильтрации, в составе которых находились преимущественно лимфоциты и макрофаги. Последние отличались повышенной фагоцитарной активностью с содержанием в их цито-

плазме многочисленных плотных телец (лизосом), фагосом и мелких червеобразных структур, являющихся своеобразным депо мембран для фагоцитарной активности (рисунок 1е). В

некоторых участках дольки отмечались деструктивные изменения эндотелиальных клеток, при этом имело место набухание и разветвление их отростков.



**Рисунок 1** — Ультраструктурные особенности печени у животных группы «AZT-7»:

- а) ядра гепатоцитов содержат преимущественно эухроматин, крупные ядрышки; в цитоплазме — многочисленные митохондрии, хорошо развитая ГрЭС, липидные включения;  $\times 4\ 000$ ;
- б) хорошо развитая ГрЭС и гиперплазия ГлЭС в цитоплазме гепатоцита и их взаимосвязь;  $\times 30\ 000$ ;
- в) ГрЭС с множеством связанных рибосом; митохондрии с многочисленными кристами;  $\times 40\ 000$ ;
- г) измененные митохондрии: редукция крист и просветление матрикса;  $\times 40\ 000$ ; д) многочисленные лизосомы на билиарном полюсе гепатоцитов;  $\times 15\ 000$ ;
- е) гипертрофированная клетка Купфера в состоянии высокой фагоцитарной активности;  $\times 12\ 000$

Таблица 1 — Морфометрические параметры митохондрий (Mx) гепатоцитов (Me [Q1; Q2])

Морфометрические параметры	Контроль (n = 5)	«AZT-7» (n = 5)	«AZT-21» (n = 5)
Объемная плотность Mx на 100 мкм <sup>2</sup> цитоплазмы, мкм <sup>2</sup>	24,9 [23; 29,1]	22 [21,5; 26,2]	17,4 [16,2; 19,1] ■♦
Среднее количество Mx/100мкм <sup>2</sup> , шт.	68,8 [67,7; 75]	77,1 [74,7; 79,3]	74,1 [69,2; 75,0]
Area (средняя площадь сечения одной Mx), мкм <sup>2</sup>	0,38 [0,33; 0,43]	0,33 [0,29; 0,35]	0,23 [0,23; 0,25] ■♦
Perimeter (средний периметр одной Mx), мкм	2,49 [2,36; 2,6]	2,36 [2,22; 2,43]	1,95 [1,85; 2,03] ■
Aspect Ratio (соотношение сторон)	1,82 [1,77; 1,83]	1,83 [1,83; 1,93]	1,82 [1,69; 1,82]
Elongation (фактор элонгации)	1,89 [1,83; 1,9]	1,92 [1,90; 2,02]	1,87 [1,73; 1,88]
GrayValue Mean (средняя относительная электронная плотность Mx)	120 [105,1; 125]	109,8 [108; 117,5]	104,9 [101,9; 111,8]
Diameter Mean	0,81 [0,79; 0,85]	0,77 [0,75; 0,78]	0,64 [0,61; 0,68] ■
Sphericity (сферичность)	0,38 [0,37; 0,38]	0,36 [0,33; 0,38]	0,39 [0,38; 0,41]
Shape Factor (фактор формы)	0,76 [0,74; 0,76]	0,73 [0,72; 0,74]	0,77 [0,76; 0,78] ■
Средняя длина 1 кристы, мкм	0,15 [0,15; 0,16]	0,16 [0,16; 0,18]	0,14 [0,13; 0,15] ●
Средняя суммарная длина крист в 1 Mx, мкм	2,14 [1,41; 3,07]	3,09 [2,21; 3,25]	2,16 [1,54; 2,78]
Среднее количество крист в 1 Mx, шт.	14 [9,6; 18,9]	17,7 [11,7; 19,1]	14,1 [11,3; 19]
KBMM/100мкм <sup>2</sup> , мкм <sup>-1</sup>	25,5 [23,5; 30,3]	27,2 [26,1; 36,2]	24,1 [19,4; 28,6]

- — достоверно по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ );
- ♦ — достоверно по сравнению с группой «AZT-7» ( $p < 0,05$ );
- — тенденция к достоверности по сравнению с группой «AZT-7» ( $p = 0,0864$ )

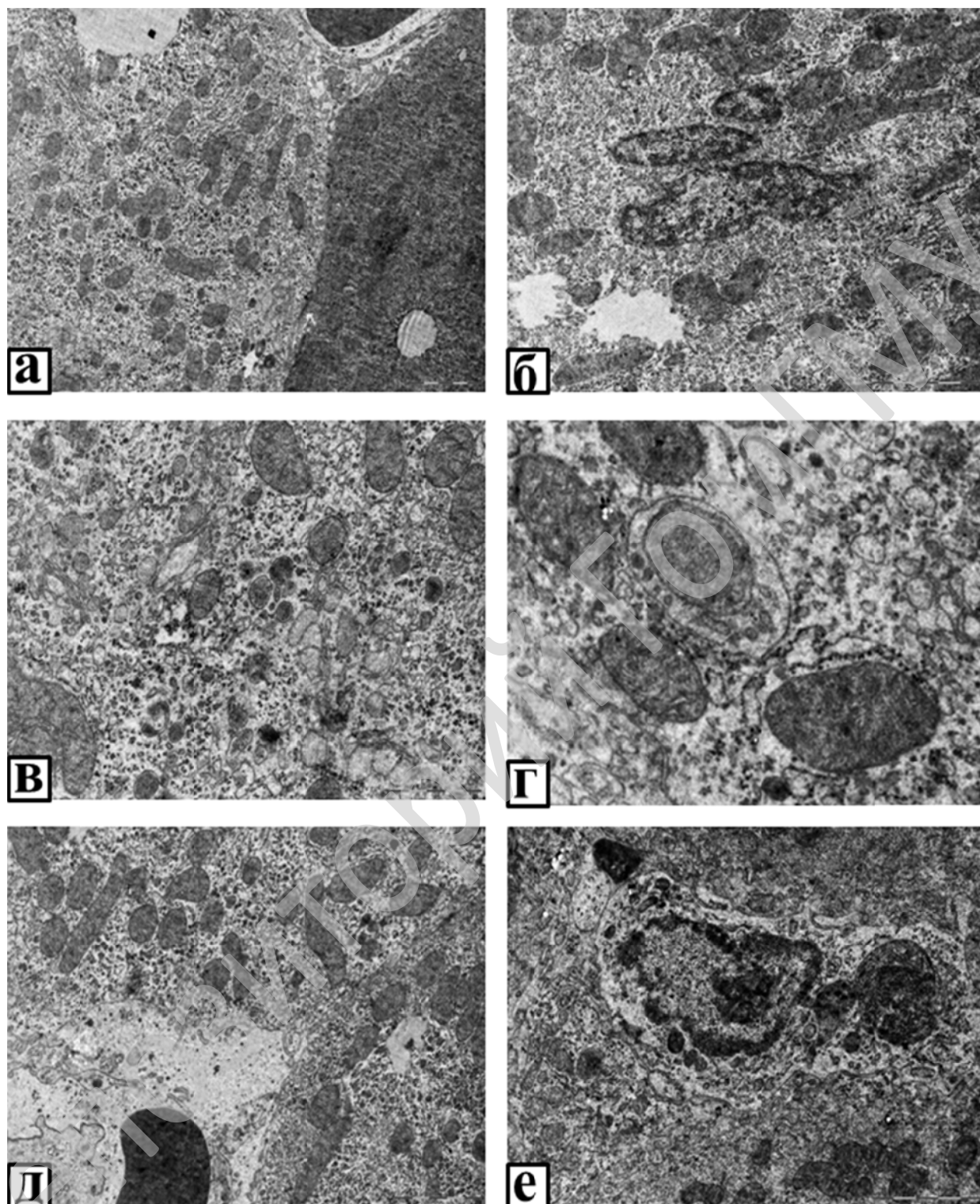
Через 21 сутки после введения AZT по описанной схеме регистрировалось усиление воспалительной реакции в дольках печени. Микроскопически это проявлялось более выраженной по сравнению с группой «AZT-7» ЛГИ вокруг части портальных трактов, наблюдаемой у 50 % животных. У большинства отмечалось проникновение воспалительного инфильтрата в различные участки дольки печени с формированием более крупных, чем в 1-й опытной группе очаговых скоплений в просвете синусоидов (до 25 клеток). Обнаруживались единичные гибнущие гепатоциты.

На ультраструктурном уровне наблюдалась гетерогенность гепатоцитов в пределах дольки по плотности цитоплазматического матрикса и содержанию органелл и включений, а также отмечалось возрастание числа «темных» клеток по сравнению с контролем и группой «AZT-7» (рисунок 2а). «Темные» гепатоциты содержали более многочисленные, но плохо различимые органеллы. При этом в «светлых» гепатоцитах наблюдалась в одних случаях гипоплазия ГрЭС и гиперплазия ГлЭС, в других — наоборот, ГрЭС хорошо развита, а профили ГлЭС были малочисленны. Ядра в основной популяции гепатоцитов отличались нормальной ультраструктурой. Местами регистрировались отдельные клетки, в которых наблюдался кариорексис (рисунок 2б), при общей сохранности цитоплазматической структуры, с преобладанием ГлЭС и гипоплазией ГрЭС. Все это может указывать на начальную стадию апоптоза клетки.

Митохондрии отличались менее выраженным полиморфизмом и чаще имели овальную или несколько удлинненную форму. Размеры их и количество визуально уменьшались, как и число крист, которые в большинстве из них ориентировались неупорядоченно. В то же время матрикс органелл, также как и у контрольных животных, характеризовался умеренной электронной плотностью. И также, как у животных группы «AZT-7», обнаруживались единичные органеллы, отличающиеся электронно-светлым матриксом.

Результаты морфометрического анализа согласовывались с визуальными наблюдениями (таблица 1). Отмечено достоверное уменьшение объемной плотности митохондрий на 30 % по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе и на 12 % — относительно «AZT-7». Существенно уменьшалась средняя площадь одной митохондрии (на 40 % по сравнению с контролем и на 30 % — относительно «AZT-7»). Соответственно уменьшился и периметр органелл (на 22 и 12 %). Однако различия относительно группы «AZT-7» недостоверны. Уменьшился средний диаметр митохондрий — на 21 % по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Показатель, характеризующий степень разветвленности митохондрий (Shape Factor), снизился незначительно, но достоверно. Это согласуется с отмеченным нами снижением выраженности полиморфизма органелл. Определение параметра, характеризующего насыщенность митохондрий кристами (KBMM), показало отсутствие значимых цифровых различий между обеими опытными группами и контролем.





**Рисунок 2 — Ультраструктурные особенности печени у животных группы «AZT-21»:**  
**а) гетерогенность гепатоцитов по плотности цитоплазматического матрикса и содержанию органелл и включений;  $\times 10\ 000$ ; б) кариорексис с сохранением структурных компонентов цитоплазмы в гепатоците;  $\times 15\ 000$ ; в) гипертрофия и гиперплазия компонентов к. Гольджи;  $\times 25\ 000$ ; г) аутомитофагосома в цитоплазме гепатоцита;  $\times 50\ 000$ ; д) локальное расширение пространства Диссе, редукция микроворсинок со стороны гепатоцитов;  $\times 12\ 000$ ; е) клетка Купффера в состоянии высокой фагоцитарной активности;  $\times 15\ 000$**

В гепатоцитах животных данной группы отмечалось повышение активности комплекса Гольджи, который был представлен несколь-

кими диктиосомами с преимущественным содержанием множества зрелых секреторных вакуолей (рисунок 2в). В некоторых клетках об-

наружались ауфагосомы, в том числе ауто-митофагосомы, содержащие дегенерирующие митохондрии (рисунок 2г). В цитоплазме гепатоцитов выявлялись мелкие липидные включения, количество которых резко уменьшалось по сравнению с группой «AZT-7».

Со стороны желчевыводящей и микросудистой системы существенные структурные изменения не отмечены. Местами наблюдалось расширение пространства Диссе, сопровождаемое редукцией микроворсинок со стороны гепатоцитов (рисунок 2д). Выявлялись различного размера очаги внутридольковой инфильтрации, активные клетки Купфера, содержащие крупные фагосомы (рисунок 2е).

#### Заключение

1. AZT при исследованных сроках и дозах воздействия не индуцирует фиброзные процессы в печени. Регистрируемые изменения ограничиваются, в разной степени выраженной, перипортальной ЛГИ и внутридольковой инфильтрацией, усиливающейся при увеличении срока воздействия препарата и сопровождаемой возрастанием макрофагальной активности.

2. При краткосрочном применении AZT сохраняются морфологические признаки активность биосинтетических процессов, которые незначительно ингибируются при длительном введении препарата.

3. AZT при более длительном применении ведет к изменению большинства морфометрических показателей, характеризующих структуру митохондрий гепатоцитов.

4. При обоих сроках воздействия AZT вызывает некоторое усиление процессов детоксикации в гепатоцитах. Длительное введение AZT (21 сутки) может провоцировать апоптоз отдельных гепатоцитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Furman PA, Fyfe JA, St Clair MH, Weinhold K, Rideout JL, Freeman GA, Lehman SN, Bolognesi DP, Broder S, Mitsuya H. Phosphorylation of 3'-azido-3'- deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986 Nov; 83(21): 8333-37. doi: 10.1073/pnas.83.21.8333.
2. Sato T, Neschadim A, Konrad M, Fowler DH, Lavie A, Medin JA. Engineered human tmpk/AZT as a novel enzyme/prodrug axis for suicide gene therapy. *Mol Ther*. 2007 May;15(5):962-70. doi: 10.1038/mt.sj.6300122.
3. Butanda-Ochoa A, Hernández-Espinosa DR, Olguín-Martínez M, Sánchez-Sevilla L, Rodríguez MR, Chávez-Rentería B, Aranda-Fraustro A, Hernández-Muñoz R. A Single Zidovudine (AZT) Administration Delays Hepatic Cell Proliferation by Altering Oxidative State in the Regenerating Rat Liver. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;8356175. doi: 10.1155/2017/8356175.
4. Zhang Y, Song F, Gao Z, Ding W, Qiao L, Yang S, Chen X, Jin R, Chen D. Long-term exposure of mice to nucleoside analogues disrupts mitochondrial DNA maintenance in cortical neurons. *PLoS One*. 2014 Jan 20;9(1):e85637. doi: 10.1371/journal.pone.0085637.
5. Tolomeo M, Mancuso S, Todaro M, Stassi G, Catalano M, Arista S, Cannizzo G, Barbusca E, Abbadessa V. Mitochondrial

disruption and apoptosis in lymphocytes of an HIV infected patient affected by lactic acidosis after treatment with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Pathol*. 2003 Feb;56(2):147-51. doi: 10.1136/jcp.56.2.147.

6. Côté HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, Wong H, Harris M, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):811-20. doi: 10.1056/NEJMoa012035.

7. Santos-Llamas A, Monte MJ, Marin JGG, Perez MJ. Dysregulation of autophagy in rat liver with mitochondrial DNA depletion induced by the nucleoside analogue zidovudine. *Arch Toxicol*. 2018 Jun;92(6):2109-18. doi: 10.1007/s00204-018-2200-5.

8. Raghu R, Jesudas B, Bhavani G, Ezhilarasan D, Karthikeyan S. Silibinin mitigates zidovudine-induced hepatocellular degenerative changes, oxidative stress and hyperlipidaemia in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2015 Nov;34(11):1031-42. doi: 10.1177/0960327114567765.

9. Banerjee A, Abdelmegeed MA, Jang S, Song BJ. Zidovudine (AZT) and hepatic lipid accumulation: implication of inflammation, oxidative and endoplasmic reticulum stress mediators. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e76850. doi: 10.1371/journal.pone.0076850.

10. Курбат МН, Кравчук РИ, Островская ОБ. Морфометрический анализ ультраструктуры митохондрий гепатоцитов у интактных крыс. *Морфология*. 2018;154(5):39-44.

#### REFERENCES

1. Furman PA, Fyfe JA, St Clair MH, Weinhold K, Rideout JL, Freeman GA, Lehman SN, Bolognesi DP, Broder S, Mitsuya H. Phosphorylation of 3'-azido-3'- deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986 Nov; 83(21): 8333-37. doi: 10.1073/pnas.83.21.8333.
2. Sato T, Neschadim A, Konrad M, Fowler DH, Lavie A, Medin JA. Engineered human tmpk/AZT as a novel enzyme/prodrug axis for suicide gene therapy. *Mol Ther*. 2007 May;15(5):962-70. doi: 10.1038/mt.sj.6300122.
3. Butanda-Ochoa A, Hernández-Espinosa DR, Olguín-Martínez M, Sánchez-Sevilla L, Rodríguez MR, Chávez-Rentería B, Aranda-Fraustro A, Hernández-Muñoz R. A Single Zidovudine (AZT) Administration Delays Hepatic Cell Proliferation by Altering Oxidative State in the Regenerating Rat Liver. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;8356175. doi: 10.1155/2017/8356175.
4. Zhang Y, Song F, Gao Z, Ding W, Qiao L, Yang S, Chen X, Jin R, Chen D. Long-term exposure of mice to nucleoside analogues disrupts mitochondrial DNA maintenance in cortical neurons. *PLoS One*. 2014 Jan 20;9(1):e85637. doi: 10.1371/journal.pone.0085637.
5. Tolomeo M, Mancuso S, Todaro M, Stassi G, Catalano M, Arista S, Cannizzo G, Barbusca E, Abbadessa V. Mitochondrial disruption and apoptosis in lymphocytes of an HIV infected patient affected by lactic acidosis after treatment with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Pathol*. 2003 Feb;56(2):147-51. doi: 10.1136/jcp.56.2.147.
6. Côté HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, Wong H, Harris M, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):811-20. doi: 10.1056/NEJMoa012035.
7. Santos-Llamas A, Monte MJ, Marin JGG, Perez MJ. Dysregulation of autophagy in rat liver with mitochondrial DNA depletion induced by the nucleoside analogue zidovudine. *Arch Toxicol*. 2018 Jun;92(6):2109-18. doi: 10.1007/s00204-018-2200-5.
8. Raghu R, Jesudas B, Bhavani G, Ezhilarasan D, Karthikeyan S. Silibinin mitigates zidovudine-induced hepatocellular degenerative changes, oxidative stress and hyperlipidaemia in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2015 Nov;34(11):1031-42. doi: 10.1177/0960327114567765.
9. Banerjee A, Abdelmegeed MA, Jang S, Song BJ. Zidovudine (AZT) and hepatic lipid accumulation: implication of inflammation, oxidative and endoplasmic reticulum stress mediators. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e76850. doi: 10.1371/journal.pone.0076850.
10. Курбат MN, Кравчук RI, Островская OB. Морфометрический анализ ультраструктуры митохондрий гепатоцитов у интактных крыс. *Морфология*. 2018;154(5):39-44.



УДК 616.24-002

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ  
У ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХВ. И. Петухов<sup>1</sup>, В. К. Окулич<sup>1</sup>, В. Ю. Земко<sup>1</sup>,  
А. В. Корнилов<sup>1</sup>, А. М. Дзядзько<sup>2</sup>, К. М. Кубраков<sup>1</sup><sup>1</sup>Учреждение образования«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»  
г. Витебск, Республика Беларусь,<sup>2</sup>Государственное учреждение«Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Цель:** изучить особенности формирования антибактериальной резистентности возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний легких.

**Материал и методы.** Изучен микробиологический пейзаж 59 пациентов с тяжелыми формами пневмоний, способность изолятов формировать биопленку и наличие у них генов резистентности к карбапенемам и цефалоспорином.

**Результаты.** Микробиологическим методом выделено 73 изолята. Наиболее часто встречалась *K. pneumoniae* (64,4 %). В 5 случаях получены отрицательные результаты. При использовании ПЦР-диагностики во всех случаях были идентифицированы ассоциации микроорганизмов. *P. aeruginosa* формировала биопленку наиболее интенсивно. Наиболее часто встречающимися генами резистентности были OXA-48 (63,1 %), CTX-M (35,9 %) и NDM (25 %).

**Заключение.** Наиболее часто встречающимся микроорганизмом у пациентов с тяжелыми формами пневмоний в отделении ОРИТ УЗ «Витебская областная клиническая больница» являлась *K. pneumoniae*, обладающая геном резистентности OXA-48. Большинство выделенных изолятов обладали умеренной или высокой способностью формировать биопленку с максимальным ее весом у *P. aeruginosa* — 136,5 [23; 75,1] мкг/лунку. Выявление у микроорганизмов генов резистентности методом ПЦР-диагностики позволит своевременно корректировать подбор препарата.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, биопленка, пневмония, ПЦР-диагностика, гены резистентности.

**Objective:** to study the features of the formation of antibacterial resistance of the causative agents of pyoinflammatory lung diseases.

**Material and methods.** The microbiological landscape of 59 patients with severe forms of pneumonia, the ability of the isolates to form biofilms, and the presence of the resistance genes to carbapenems and cephalosporins have been studied.

**Results.** 73 isolates were isolated by the microbiological method. *K. pneumoniae* was the most common (64.4%). The microflora was not detected in 5 cases. The use of the PCR diagnostics made it possible to identify the associations of microorganisms in all the cases. *P. aeruginosa* was the one which formed the biofilm most intensively. The most common resistance genes were OXA-48 (63.1 %), CTX-M (35.9 %), and NDM (25 %).

**Conclusion.** *K. pneumoniae* having the OXA-48 resistance gene was the most common pathogen in the patients with severe forms of pneumonia in the Resuscitation and Intensive Care Ward of Vitebsk Regional Clinical Hospital. The majority of the isolates possessed a moderate or high ability to form the biofilm with its maximum weight in *P. aeruginosa* 136.5 [23; 75.1] µg/well. The detection of antibiotic resistance genes by the method of the PCR diagnostics will make it possible to adjust the choice of drugs.

**Key words:** microorganisms, biofilm, pneumonia, PCR diagnostics, resistance genes.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 68-71

The Features of the Formation of Antibiotic Resistance in the Causative Agents of Pyo-Inflammatory Lung Diseases

V. I. Petuhov, V. K. Okulich, V. Yu. Zemko, A. V. Kornilov, A. M. Dzyadz'ko, K. M. Kubrakov

**Введение**

В настоящее время болезни органов дыхания представляют собой весьма актуальную медицинскую с высокой социальной значимостью проблему [1].

Развитию деструктивного процесса в легких практически всегда предшествует пневмония. Для возникновения воспалительного процесса в легких требуется сочетание определенных факторов: наличие аэробной инфекции;

гиперсенсibilизация к инфекции; нарушение дренажной функции бронхов [2].

К гнойно-деструктивным заболеваниям легких и плевры относятся часто сочетающиеся абсцесс и гангрена легкого. Эмпиема плевры может являться осложнением данных заболеваний, реже — самостоятельной патологией [2].

Для возникновения гнойно-некротического поражения необходимо присоединение еще трех патогенетических факторов: нарушение

кровообращения в зоне воспаления, появление некроза в зоне воспаления, наличие анаэробной инфекции в зоне некроза [3].

Особенности локализации гнойной деструкции, прогрессивное бурное течение процесса, формирование синдрома эндогенной интоксикации, развитие полиорганной недостаточности и высокая летальность определяют актуальность данного исследования [4].

Для абсцессов легких наиболее характерна анаэробная микрофлора. При микробиологическом исследовании пунктата из закрытого абсцесса и сопутствующего гнойного плеврального экссудата наиболее часто выделяются ассоциации анаэробных микроорганизмов (до 70,4 % — бактероиды, пептококки, пептострептококки, фузобактерии, вейлонеллы), а в 29,6 % — ассоциации аэробов и анаэробов [5].

Учитывая, что ведущая роль в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний легких принадлежит бактериям, антибактериальная терапия используется всегда, однако это способствует селекции резистентной флоры.

В последнее время изучению формирования защитных механизмов микроорганизмов придается большое значение [6]. Значительной частью микробиологов признано, что большинство микроорганизмов в естественных и искусственно созданных окружающих средах существует в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ — биопленок (БП), препятствующих проникновению антибиотиков в глубокие слои и нарушающих непосредственный контакт с бактериальными клетками [7, 8]. Очень важно, что формирование БП сопровождается изменением фенотипа микроорганизма, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфических генов [9]. Характерное свойство всех БП — устойчивость к физическим и биохимическим воздействиям, что, в свою очередь, является одним из механизмов приобретения антибиотикорезистентности [10].

Наиболее современным методом идентификации инфекции является ПЦР-диагностика, которая позволяет определить наличие возбудителя даже при минимальном содержании его изолятов в биологическом материале, а в отдельных случаях выявляет даже единичные клетки вирусов или бактерий. Скорость и высокая производительность ПЦР являются бесспорными преимуществами данного метода, который позволяет выявить возбудителя в течение нескольких часов, что крайне важно для быстрого назначения целенаправленной антибактериальной терапии. Определение генов VIM, NDM, OXA-48, KPC, обуславливающих резистентность к карбапенемам, природным и полусинтетическим пенициллинам, цефалоспорином I, II, III и IV поколений у *Entero-*

*bacteriaceae*, помогает намного ускорить правильный подбор антибиотика [11].

#### **Цель исследования**

Изучить особенности формирования антибактериальной резистентности возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний легких.

#### **Материал и методы**

Обследовано 59 пациентов из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) УЗ «Витебская областная клиническая больница» в течение 2017–2018 гг. Средний возраст пациентов составил  $57,3 \pm 15,8$  года. Преобладали мужчины — 71,2 %; женщин было 28,9 %. Все пациенты имели одно- и двустороннюю полисегментарную или нижнедолевую пневмонию. Мокроту забирали натошак с утра в стерильные емкости, а у пациентов на ИВЛ — методом аспирации из трахеобронхиального дерева.

Изоляты определяли микробиологическим методом и методом ПЦР в режиме реального времени. Для обнаружения ДНК *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* использовали набор реагентов «Септоскрин» («Литех», Россия). Для определения генов резистентности к карбапенемам (VIM, NDM, OXA-48, KPC) и цефалоспорином (CTX-M) использовали наборы реактивов формата «Флуоропол-РВ» в комплектации «OneStep». Результат оценивали в программе Bio Rad CFX Manager 3.0.

Микробные биопленки изучали с помощью ранее разработанных методов [12]. Определяли способность выделенных изолятов формировать биопленку в течение 2 суток, а также массу сформированной микробной пленки с применением 96-луночного полистиролового планшета. По данным, полученным на спектрофотометре, рассчитывали среднее значение оптической плотности опытных проб и по таблице определяли способность микроорганизма формировать БП как низкую, умеренную или высокую, затем рассчитывали вес микробной биопленки, выраженный в мгк/лунку [12].

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программ «Microsoft Excel», 2007, «Statistica» (Version 10, StatSoft Inc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). При параметрическом распределении изучаемых явлений результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Межгрупповое сравнение значимости при непараметрическом распределении несвязанных выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы с указанием нижнего 25-го и верхнего 75-го квартилей. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Микробиологическим методом выделено 73 изолята. В 5 случаях получены отрицательные результаты. Выделено 2 изолята (2,7 %) *S. aureus*, 33 изолята (11 %) *P. aeruginosa*, 47 изолятов (64,4 %) *K. pneumoniae*, 14 изолятов (19,1 %) *Acinetobacter*

*spp.*, 1 изолят (1,4 %) *S. epidermidis*. При выделении ДНК из биологического материала методом ПЦР во всех случаях были определены ассоциации микроорганизмов несмотря на то, что бактериологический метод в 5 случаях дал отрицательные результаты (таблицы 1, 2).

Таблица 1 — Изоляты, идентифицированные бактериологическим методом и подтвержденные методом ПЦР

Выделенные изоляты	Количество изолятов идентифицировано бактериологическим методом (%)	% случаев, подтвержденных методом ПЦР
<i>K. pneumoniae</i>	33 (45,2 %)	100 %
* <i>Acinetobacter spp.</i>	6 (8,2 %)	Не проводился
* <i>Acinetobacter spp.</i> + <i>K. pneumoniae</i>	6 (8,2 %)	Не проводился
<i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i>	3 (4,1 %)	97,3 %
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	2 (2,3 %)	100 %
Микрофлора не выделена	5 (6,8 %)	0 %

\* — Идентификация *Acinetobacter spp.* методом ПЦР не проводилась из-за отсутствия реагентов.

Таблица 2 — Изоляты, идентифицированные методом ПЦР

Выделенные изоляты	Количество (%)
<i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	3 (5,1 %)
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (1,7 %)
<i>Enterobacter spp.</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1 (1,7 %)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1 (1,7 %)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	2 (3,4 %)
<i>Enterobacter spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1 (1,7 %)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	2 (3,4 %)
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>P. aeruginosa</i>	3 (5,1 %)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>	4 (6,8 %)
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>E. coli</i>	1 (1,7 %)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1 (1,7 %)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	2 (3,4 %)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	2 (3,4 %)
<i>Streptococcus spp.</i> + <i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	2 (3,4 %)
<i>Enterobacter spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1 (1,7 %)
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Enterobacter spp.</i> + <i>E. coli</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1 (1,7 %)
<i>Streptococcus spp.</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Serratia spp.</i>	1 (1,7 %)
<i>Enterobacter spp.</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1 (1,7 %)
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Enterobacter spp.</i> + <i>Serratia spp.</i> + <i>E. coli</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1 (1,7 %)

При изучении способности формировать биопленку обнаружено, что все изоляты *S. aureus* интенсивно формировали биопленку ( $n = 2$ ); 76,3 % изолятов *K. pneumoniae* формировали ее умеренно ( $n = 10$ ), 1 (2,1 %) изолят — плохо, остальные изоляты — интенсивно (21,6 %). Большая часть изолятов *Acinetobacter spp.* (92,8 %) также интенсивно формировали биопленку ( $n = 13$ ); 7,1 % изолятов формировали ее плохо ( $n = 1$ ). Количество интенсивно формирующих биопленку изолятов *P. aeruginosa* составило 100 %.

При анализе результатов определения массы образованной микробной биопленки обнаружено,

что наиболее высокую массу микробной пленки среди изученных изолятов имел *P. aeruginosa* — 136,5 ([23; 75,1],  $p < 0,05$ ) мкг/лунку, *S. aureus* — 35,4 [20,8; 68] мкг/лунку, *K. pneumoniae* — 34,7 [22,5; 59,3] мкг/лунку, *Acinetobacter spp.* — 45,8 [31,2; 52,9] мкг/лунку.

74,5 % исследованных клинических изолятов *K. pneumoniae* имели хотя бы один ген резистентности. Наиболее часто выделяли ген OXA-48 (63,1 %), 35,9 % изолятов имели ген CTX-M и 25 % — ген NDM. 23,5 % имели сразу 3 гена резистентности: CTX-M, OXA-48, NDM, 2,0 % — NDM и CTX-M, 3,9 % — NDM и OXA-48, 15,7 % — CTX-M и OXA-48 (таблица 3, 4).

Таблица 3 — Наличие генов резистентности у *K. pneumoniae*

Микроорганизм	Всего изолятов	VIM, n (%)	NDM, n (%)	OXA-48, n (%)	KPC, n (%)	CTX-M, n (%)
<i>K. pneumoniae</i>	64	0 (0 %)	16 (25 %)	34 (63,1 %)	13 (20,3 %)	23 (35,9 %)

Примечание. VIM, NDM, OXA-48, CTX-M — гены резистентности.

Таблица 4 — Ассоциации генов резистентности у *K. pneumoniae*

Микроорганизм	Всего изолятов	NDM, OXA-48, CTX-M, n (%)	NDM, CTX-M, n (%)	NDM, OXA-48, n (%)	CTX-M, OXA-48, n (%)
<i>K. pneumoniae</i>	51	12 (23,5 %)	1 (2 %)	2 (3,9 %)	8 (15,7 %)

Примечание. VIM, NDM, OXA-48, CTX-M — гены резистентности.

### Выводы

1. В структуре изученных изолятов в ОРИТ УЗ «ВОКБ» наиболее часто встречалась *K. pneumoniae*, составив 64,4 %, при этом 63,1 % из них имели в своем составе ген резистентности OXA-48.

2. Большинство исследованных изолятов обладали умеренной или высокой способностью формировать биопленку, причем количество интенсивно формирующих биопленку изолятов только у *P. aeruginosa* составило 100 %, наибольшим был также вес микробной биопленки (136,5 [23; 75,1] мкг/лунку,  $p < 0,05$ ). 76,3 % изолятов *K. pneumoniae* умеренно формировали биопленку, при этом ее вес составил 34,7 [22,5; 59,3] мкг/лунку и практически не отличался от такового у *S. aureus* — 35,4 [20,8; 68],  $p > 0,05$ .

3. Наличие хотя бы одного из генов VIM, NDM, OXA-48, KPC, обуславливающих резистентность к карбапенемам, природным и полусинтетическим пенициллинам, цефалоспорином I, II, III и IV поколений у семейства *Enterobacteriaceae*, позволяет ускорить возможность правильного подбора антибиотика при лечении и исключить назначение карбапенемов в случае выявления карбапенем-резистентной *K. pneumoniae*, имеющей хотя бы один из вышеперечисленных генов резистентности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин АГ. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты. *Пульмонология*. 1999; 1: 6-10.
2. Бисенков ЛН, Бебия НВ, Гришаков СВ, Железный ОГ, Замятин МН [и др.]. Торакальная хирургия. Санкт-Петербург, РФ: Гиппократ, 2004. 1918 с.
3. Вишневикий АА, Маршак АМ, Кашин ЮД. Лечение анаэробных плевропневмонийных заболеваний. *Вестник хирургии*. 1980; 2: 19-21.
4. Гостишев ВК, Смоляр ВА, Афанасьев АН, Шевченко ЮЛ. Дифференцированный подход к комплексному лечению больных с абсцессами и гангреней легких: документы, представленные на Третьем конгрессе ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. Москва: М.; 2002.

5. Лаптев АН. Гнойно-некротические деструкции легких. *Медицинская панорама*. 2008; 13: 21-26.
6. Palmer RJ, Stoodley J. Biofilms 2007: broadened horizons and new emphases. *J. Bacteriol.* 2007; 189 (22): 7948-7960.
7. Davey ME. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2000; 64: 847-867.
8. Чеботарь ИВ, Погорелов АГ, Яшин ВА. Современные технологии исследования бактериальных биопленок. *Современные технологии в медицине*. 2013; 5(1): 14-20.
9. Donlan RM. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *CLIN. MIC. REV.* 2002; 15 (2): 167-193.
10. Stewart PS. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358: 135-138.
11. Лопухов ЛВ, Эйдельштейн МВ. Полимеразная цепная реакция в клинической микробиологической диагностике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000; 4(2): URL96-106 [http://www.antibiotic.ru/cmacc/2000\\_2\\_3/096.htm](http://www.antibiotic.ru/cmacc/2000_2_3/096.htm).
12. Окулич ВК, Кабанова АА, Плотников ФВ. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии. Витебск. 2017: 300. <http://elib.vsmu.by/handle/123/12846>.

### REFERENCES

1. Chuchalin AG. Plevra: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty. *Pulmonologiya*. 1999; 1: 6-10.
2. Bisenkov LN, Bebiya NV, Grishakov SV, Zheleznyiy OG, Zamyatin MN [i dr.]. *Torakalnaya hirurgiya*. Sankt-Peterburg, RF: Gippokrat, 2004. 1918 s.
3. Vishnevskiy AA, Marshak AM, Kashin YuD. Lechenie anaerobnykh pleuropulmonalnykh zabolevaniy. *Vestnik hirurgii*. 1980; 2: 19-21.
4. Gostishev VK, Smolyar VA, Afanasev AN, Shevchenko YuL. *Differentsirovannyi podhod k kompleksnomu lecheniyu bolnykh s absstessami i gangrenoy legkih: dokumenty, predstavlenyie na Tret'em kongresse assotsiatsii hirurogov im. N.I. Pirogova*. Moskva: M.; 2002.
5. Laptev AN. Gnoyno-nekroticheskie destruktzii legkih. *Meditsinskaya panorama*. 2008; 13: 21-26.
6. Palmer RJ, Stoodley J. Biofilms 2007: broadened horizons and new emphases. *J. Bacteriol.* 2007; 189 (22): 7948-7960.
7. Davey ME. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2000; 64: 847-867.
8. Chebotar IV, Pogorelov AG, Yashin VA. *Sovremennyye tehnologii issledovaniya bakterialnykh bioplenok. Sovremennyye tehnologii v meditsine*. 2013; 5(1): 14-20.
9. Donlan RM. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *CLIN. MIC. REV.* 2002; 15 (2): 167-193.
10. Stewart PS. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358: 135-138.
11. Lopuhov LV, Ejdel'shtejn MV. *Polimeraznaya cernaya reakciya v klinicheskoy mikrobiologicheskoy diagnostike. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2000; 4(2): URL96-106 [http://www.antibiotic.ru/cmacc/2000\\_2\\_3/096.htm](http://www.antibiotic.ru/cmacc/2000_2_3/096.htm).
12. Okulich VK, Kabanova AA, Plotnikov FV. *Mikrobnyye bioplenki v klinicheskoy mikrobiologii i antibakterial'noj terapii*. Vitebsk. 2017: 300. <http://elib.vsmu.by/handle/123/12846>.

Поступила 23.12.2018

УДК 616.36-004-092.9

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ  
У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ***Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров, Э. А. Надыров***Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

**Цель:** разработать и обосновать применение нового экспериментального метода моделирования цирроза печени у лабораторных животных.

**Материалы и методы.** Моделирование цирроза печени проводилось на 11 половозрелых особях белых крыс-самцов линии Wistar массой тела  $203,5 \pm 22,2$  г (опытная группа). Контрольную группу составили 12 здоровых лабораторных животных. Острое токсическое поражение печени с исходом в цирроз вызывалось при помощи интраперитонеального введения 50 % раствора тетрахлорметана ( $CCl_4$ ) на оливковом масле в первый день эксперимента в дозировке 0,1 мл  $CCl_4$  + 0,4 мл оливкового масла из расчета на 100 г массы тела животного, на вторые сутки эксперимента — 0,3 мл  $CCl_4$  + 0,2 мл оливкового масла из расчета на 100 г массы тела животного. Для синергизма и потенцирования гепатотоксического эффекта  $CCl_4$  животные ежедневно имели в свободном доступе 10 % раствор этанола. Длительность эксперимента составила 65 суток. Оценывались клинические и лабораторные показатели, проводилась гистологическая оценка препаратов. Полученные данные сравнивались с аналогичными показателями в контрольной группе животных.

**Результаты.** Воспроизводимость модели составила 81,8 % (9 животных). Показатели биохимического анализа крови указывали на статистически значимое повышение уровня общего билирубина, сывороточных трансаминаз (AST, ALT), креатинина, снижение уровня глюкозы у животных опытной группы. Получено комплексное морфологическое подтверждение развившегося цирроза печени.

**Заключение.** Предложенная нами методика формирования цирроза печени соотносится с биохимическим показателям крови, патоморфологическим изменением ткани печени и внутренних органов при циррозе печени у человека. При помощи оригинальной модели можно исследовать патогенез и действие различных групп фармакологических препаратов на цирроз печени и его осложнения (острая кровопотеря на фоне синдрома портальной гипертензии).

**Ключевые слова:** цирроз печени, тетрахлорметан, лабораторные животные.

**Objective:** to develop and justify the application of a new experimental method of the simulation of liver cirrhosis in laboratory animals.

**Material and methods.** The simulation of liver cirrhosis was performed on 11 eugamic white Wistar male rats with the body weight of  $203.5 \pm 22.2$  g (experimental group). The control group consisted of 12 healthy laboratory animals. Acute toxic liver injury resulting in cirrhosis was caused by means of the intraperitoneal administration of 50 % solution of carbon tetrachloride ( $CCl_4$ ) in olive oil on the first day of the experiment at a dosage of 0.1 ml of  $CCl_4$  + 0.4 ml of olive oil per 100 g of the body weight of the animals, on the second day of the experiment — 0.3 ml of  $CCl_4$  + 0.2 ml of olive oil per 100 g of the body weight of the animals. For synergism and potentiation of the hepatotoxic effect of  $CCl_4$ , the animals daily had free access to 10% ethanol solution. The duration of the experiment was 65 days. The clinical and laboratory parameters were evaluated, the histological assessment of the preparations was carried out. The obtained data were compared with the same parameters of the control group of the animals.

**Results.** The reproducibility of the model was 81.8% (9 animals). The values of the biochemical blood analysis indicated statistically significant increases in the levels of total bilirubin, serum transaminases (AST, ALT), creatinine, a decrease in the glucose level in the animals of the experimental group. The complex morphological confirmation of liver cirrhosis in progress was obtained.

**Conclusion.** The proposed method of the liver cirrhosis modeling correlate with the values of the biochemical blood analysis, pathological changes in the tissue of the liver and internal organs of liver cirrhosis in humans. With the help of the original model, it is possible to investigate the pathogenesis and effects of various groups of pharmacological drugs on liver cirrhosis and its complications (acute blood loss associated with the syndrome of portal hypertension).

**Key words:** liver cirrhosis, carbon tetrachloride, laboratory animals.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 72-77**  
**An Experimental Model of Liver Cirrhosis in Laboratory Animals**  
**D. A. Yevseyenko, Z. A. Dundarov, E. A. Nadyrov**

**Введение**

Цирроз печени (ЦП) — клинко-анатомическое понятие, применяемое к хроническим диффузным поражениям печени, отличительной чертой которых является нарушение долькового строения в результате фиброза и обра-

зования узлов регенерации, функциональной недостаточности печени и вовлечение в патологический процесс ряда органов и систем [1].  
Смертность от ЦП в Европейском союзе составляет приблизительно 1,8 % (170 000 человек) от общего показателя смертности, самые

высокие показатели смертности отмечаются в Юго-Восточной и Северо-Восточной части Европы [2]. Ежегодная эпидемиологическая обстановка на территории Республики Беларусь составляет около 1,5 тысяч новых случаев цирроза печени и имеет тенденцию к увеличению. Смертность в среднем составляет около 35 случаев на 100 тысяч населения [3].

На сегодняшний день описано множество способов воспроизведения цирроза печени животных в лабораторных условиях [4]. Наиболее удобными, по мнению авторов, являются химический (токсический) способ в комбинации с алиментарным. Фиброз печеночной ткани достигается различным путем и кратностью введения, дозировкой гепатотоксичных веществ, например, тетрахлорметана ( $CCl_4$ ) в комбинации с приемом *per os* раствора этанола различной концентрации лабораторными животными [5, 6]. Исходя из вышеизложенного, мы предлагаем свою оригинальную модель формирования ЦП у лабораторных животных.

Известно, что наличие ЦП ведет к развитию синдрома портальной гипертензии, который характеризуется повышением уровня давления крови в просвете *v. portae*, что может привести к острому кровотечению. ЦП, острое кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка характеризуется повышенным уровнем содержания активных форм кислорода, которые пагубно влияют на клеточный метаболизм и организм в целом [7, 8]. В свою очередь, острая массивная кровопотеря из варикозно расширенных вен пищевода и желудка приводит к развитию синдрома кишечной недостаточности вследствие ишемических и последующих реперфузионных повреждений стенки кишечника. Нарушение барьерных функций стенки кишки обуславливает массивное поступление внутрикишечных токсинов в портальный кровоток, кишечный лимфатический коллектор [9]. Совокупность описанных выше факторов приводит к формированию полиорганной дисфункции, системному эндотоксикозу, вносит существенный вклад в формирование или усугубление степени тяжести имеющейся полиорганной недостаточности, вызванной острой кровопотерей на фоне ЦП.

Таким образом, существует потребность в моделировании острого токсического повреждения печени с исходом в ЦП для последующего изучения звеньев патогенеза заболевания, возможности коррекции различными группами фармакологических препаратов для профилактики развития синдрома полиорганной недостаточности.

#### **Цель исследования**

Разработать и обосновать применение нового экспериментального метода моделирова-

ния острого токсического поражения печени с исходом в цирроз у лабораторных животных.

#### **Материалы и методы**

Эксперимент выполнен в научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» на 11 лабораторных животных — крысах-самцах линии Wistar массой тела  $203,5 \pm 22,2$  г (опытная группа). Контрольную группу составили 12 здоровых крыс-самцов.

Все экспериментальные животные находились в стандартных условиях вивария. Манипуляции с животными проводили в одно и то же время суток.

В утро первого дня проведения эксперимента животные не получали твердой пищи при сохранении доступа к питьевой воде. Моделирование заключалось в следующем: в шприц объемом 2 мл со съемной иглой 22 G набирались последовательно раствор  $CCl_4$  0,1 мл и оливковое масло объемом 0,4 мл из расчета на 100 г массы тела животного. Далее после смены иглы на иглу с аналогичным диаметром животное фиксировали за конечности к операционному столику в положении лежа на спине в состоянии воздушно-изофлюранового наркоза. После двукратной обработки раствором антисептика участка передней брюшной стенки приподнимали и удерживали лапчатым пинцетом брюшную стенку, далее пунктировали мягкие ткани по срединной линии до провала иглы в «пустоту», после чего вводили раствор гепатотоксина. После манипуляции животное помещали в клетку и предоставляли в свободном доступе 10 % раствор этанола. На вторые сутки эксперимента повторяли последовательные действия, аналогичные первым суткам эксперимента, за исключением дозировки токсина, вводили 0,3 мл  $CCl_4$  + 0,2 мл оливкового масла из расчета на 100 г массы тела животного. Далее животные на протяжении всего эксперимента также получали в свободном доступе 10 % раствор этанола для синергизма и потенцирования гепатотропного эффекта  $CCl_4$ . Рацион питания оставался стандартным. На протяжении всего эксперимента животные не получали никакого лечения. По истечении 65 суток животные путем одномоментной гильотинной декапитации выводились из эксперимента с последующим забором крови в объеме 2 мл для изучения биохимических показателей, осуществлялся забор органов для последующего морфологического исследования.

Материалом для морфологического исследования служили участки печени, селезенки, почек и кишечника. Участки тканей фиксировали в 10 % растворе формалина, затем помещали в парафиновые блоки по стандартной методике. Депарафинизированные срезы участ-

ков тканей окрашивали гематоксилином и эозином, после чего изучали общую микроскопическую картину органа. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе «NikonEclipse 50i».

Уровень биохимических показателей крови: аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), общего билирубина, креатинина, глюкозы оценивался при помощи биохимического анализатора «ClimaMC 15».

Эксперимент выполнен в соответствии с «Положением о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и методах по реализации требований биомедицинской этики» (№54-А от 23.05.2002 г.).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 12.0. Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro-Wilk test. Цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $Q^1$ ;  $Q^3$ ). Сравнительный анализ проводился с использованием Mann-Whitney test [10].

#### Результаты и обсуждение

В первый день эксперимента до начала манипуляций животные не получали пищу, проводился осмотр на наличие общей соматической патологии, оценивалось общее состояние. Шерстяной покров был густым, белого цвета, видимые слизистые — бледно-розового

цвета [11]. Во время введения раствора  $CCl_4$  в оливковом масле животное находилось в состоянии воздушно-изофлюоранового наркоза, продолжительность манипуляции составляла в среднем 2 минуты.

На протяжении всего эксперимента проводился уход и динамическое наблюдение за животными. Было отмечено, что шерстяной покров сменил окраску на серо-желтую, местами частично отсутствовал. Видимые слизистые пожелтели.

Следует сказать, что две крысы погибли на этапе эксперимента: животное № 1 — от сливной дольковой пневмонии легких на фоне острого токсического гепатоза печени, причина гибели животного № 2 — септикопиемия.

Под воздушно-изофлюорановым наркозом все животные выведены из эксперимента на 65-е сутки путем одномоментной гильотинной декапитации с последующим забором крови из магистральных сосудов шеи путем самопроизвольного истечения. Объем крови для биохимического анализа составил 2 мл. При лабораторном исследовании биохимических показателей крови опытной группы животных наблюдалось статистически значимое повышение уровней сывороточных трансаминаз (AST, ALT), уровня общего билирубина, креатинина, снижение уровня глюкозы в сравнении с показателями контрольной группы, что при наличии соответствующих морфологических изменений печени может соответствовать ее циррозу. Показатели биохимического исследования крови представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели биохимического исследования крови лабораторных животных контрольной и опытной групп (Me [ $Q^1$ ;  $Q^3$ ])

Биохимический показатель	Группа	
	контрольная (n = 12)	опытная (n = 11)
Общий билирубин (мкмоль/л)	10,6 [8,0; 13,0]	18,3 [15,0; 21,5]*
AST (Е/л)	84,5 [57,0; 114,0]	197,2 [178,0; 204,0]*
ALT (Е/л)	34,0 [30,5; 37,5]	71,3 [65,0; 76,0]*
Креатинин (мкмоль/л)	48,0 [42,5; 49,0]	50,0 [49,94; 53,67]*
Глюкоза (ммоль/л)	4,35 [4,05; 5,0]	3,64 [2,61; 3,80]*

\* — Различия являются статистически значимыми по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,001$ .

На аутопсии животных опытной группы было выявлено небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости. Макроскопически печень была увеличена в размерах, плотная, местами бугристая, на разрезе имела мелкозернистую структуру.

При гистологическом изучении микропрепаратов печени лабораторных животных опытной группы было выявлено разрастание междольковой соединительной ткани, выраженные фиброзные изменения в триадах (рисунков 1а), феномен «сближения триад» (рисун-

нок 1б) и формирование ложных долек (рисунков 1б). Наблюдалось нарушение балочного строения, отсутствие центральных вен в большинстве печеночных долек.

Гепатоциты печеночных долек находились в состоянии жировой и гидропической дистрофии. В перипортальных зонах наблюдались отдельные очаги ступенчатых некрозов. Синусоиды были расширены, определялась очаговая пролиферация клеток Купфера. В случае наличия центральных вен в печеночных дольках последние были расширены.

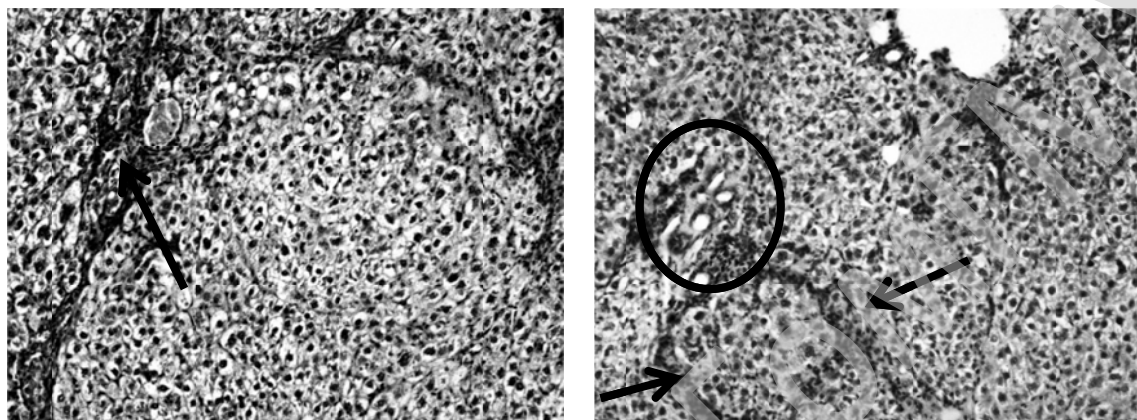


В селезенке белая пульпа включала в себя лимфоидные фолликулы, которые не имели в своем составе реактивных центров (рисунок 2а).

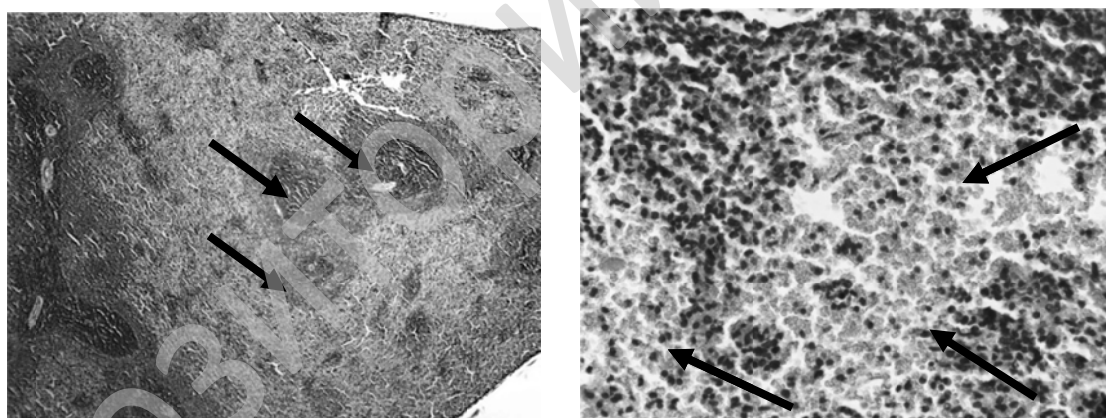
Кровеносные сосуды, проходящие в соединительнотканых септах, были расширены и полнокровны. В отдельных кровеносных сосудах определялись морфологические признаки гиалиноза. Красная пульпа состояла из ретикулярной ткани с большим количеством си-

нусоидных кровеносных сосудов с признаками выраженного полнокровия (рисунок 2б).

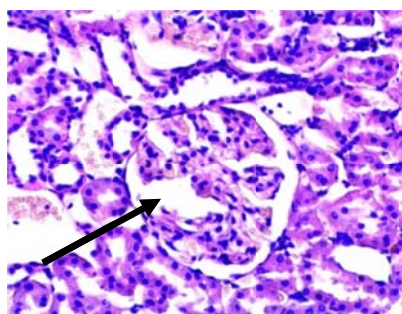
Почка четко дифференцировалась на корковое и мозговое вещество. В отдельных почечных тельцах сосудистые клубочки были фрагментированы, определялось полнокровие гемокапилляров (рисунок 3). Проксимальный и дистальный канальцы в верхней трети коркового вещества находились в состоянии гиалиново-капельной дистрофии.



**Рисунок 1 — Экспериментальный цирроз печени (печень):**  
 а — фиброзные изменения в триадах (указано стрелкой);  
 б — феномен «сближения триад» (обведено) и формирование ложных долек (указано стрелкой).  
 Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ×200



**Рисунок 2 — Экспериментальный цирроз печени (селезенка):**  
 а — лимфоидные фолликулы без реактивных центров (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ×40; б — красная пульпа с признаками выраженного полнокровия (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ×400

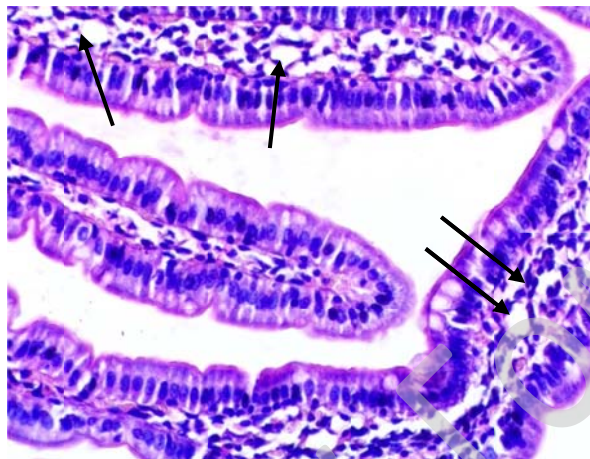


**Рисунок 3 — Экспериментальный цирроз печени (почка):**  
 Фрагментация почечного клубочка, полнокровие его капилляров (указано стрелкой).  
 Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ×400

В отдельных канальцах наблюдалась десквамация эпителия. Аналогичные изменения определялись в тонких канальцах. В мозговом веществе определялось полнокровие сосудов артериального и венозного русла, капилляров интерстициальной ткани, а также отдельные очаговые кровоизлияния в интерстиций. Эпителий собирательных трубочек находился в состоянии гидropической дистрофии, местами

определялась его десквамация, образование гиалиновых цилиндров.

Эпителий ворсин тонкого кишечника состоял из каемчатых энтероцитов и бокаловидных клеток, отдельные энтероциты на вершинах ворсин имели признаки гидropической дистрофии. В строме ворсин определялся умеренно выраженный отек. Лимфатические и венозные капилляры были расширены и полнокровны (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Экспериментальный цирроз печени (кишечник):**  
**Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла ворсин кишечника (указано стрелками).**  
**Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ×400**

Таким образом, предложенная нами оригинальная методика по биохимическим показателям крови, патоморфологическим изменениям ткани печени и внутренних органов, соответствует нативному циррозу печени у человека.

Представленная модель цирроза печени является приближенной к патологическим процессам, происходящим в ткани печени и внутренних органах при данной патологии. При помощи данной модели можно изучать механизмы патогенеза развития цирроза печени, метаболическое состояние организма, воздействие фармакологическими препаратами на определенные звенья патогенеза, тем самым предотвращать гиперпродукцию активных форм кислорода на фоне острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при ЦП [7]. Предложенная экспериментальная модель имеет высокий процент воспроизводимости — 9 (81,8 %) животных. Модель является простой в технике выполнения.

#### **Заключение**

В исследовании получено комплексное биохимическое, морфологическое подтверждение формирования цирроза печени. Предложенная методика моделирования ЦП вызывает макро- и микроскопические изменения внутренних органов, сходные с таковыми при ЦП у человека. Наличие асцита, полнокровия

красной пульпы селезенки, микроциркуляторного русла стенки тонкой кишки свидетельствует также о сформировавшемся синдроме портальной гипертензии.

Использование в эксперименте мелких лабораторных животных, отсутствие потребности в использовании более трудоемких методов формирования цирроза печени (хирургический, генно-модифицированный и т. д.) делают настоящую модель простой в исполнении, а также экономически выгодной. Модель формирования цирроза печени может быть использована в научно-исследовательской работе для исследования действия лекарственных средств у пациентов с острой кровопотерей на фоне цирроза печени.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Акопян ВГ. Хирургическая гепатология детского возраста. Москва, РФ: Медицина; 1982. 384 с.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58(3):593-608. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.005.
3. Мировая статистика здравоохранения 2012 г. [Электронный ресурс]. [дата обращения: 2019 Янв 29]. [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/ru/index.html](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/ru/index.html); <http://apps.who.int/gho/data/view.main.RCODREG6EURV?lang=en>.
4. Евсеевко ДА, Дундаров ЗА. Экспериментальное формирование цирроза печени животных в лабораторных условиях [Электронный ресурс]. *Гепатол и Гастроэнтерол.* 2018;2(2):122-8. [дата обращения: 2019 Янв 29]. <http://hepatogastroenter.wixsite.com/home/articles>

5. Лебедева ЕИ, Прудников ВС, Мяделец ОД. Экспериментальная модель токсического цирроза белых крыс [Электронный ресурс]. *Ученые Записки Учреждения Образования «Витебская Государственная Академия Ветеринарной Медицины»*. 2015; 51(1),1:84-8. [дата обращения: 2019 Фев 21]. <http://repo.vsvam.by/handle/123456789/1213>.
6. Domenicali M, Caraceni P, Giannone F, Baldassarre M, Lucchetti G, Quarta C, Patti C, Catani L, Nanni C, Lemoli RM, Bernardi M. A novel model of CCl4-induced cirrhosis with ascites in the mouse. *J Hepatol*. 2009;51(6):991-99. doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.008.
7. Halina Cichoż-Lach, Agata Michalak. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8082-91. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8082.
8. Зыблев СЛ, Дундаров ЗА. Применение антиоксидантов при остром гастроуденальном язвенном кровотечении. *Новости Хирургии*. 2014;22(2):155-63.
9. Климович ИН, Маскин СС, Абрамов ПВ. Диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности при тяжелых кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Новости Хирургии*. 2017;25(1):71-7.
10. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, РФ: МедиаСфера; 2000. 312 с.
11. Западнюк ИП, Западнюк ВИ, Захария ЕА, Западнюк БВ. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа; 1983. 383 с.
3. Mirovaja statistika zdravoohranjenja 2012 g. [Elektronnyj resurs]. [data obrashhenija: 2019 Janv 29]. [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/ru/index.html](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/ru/index.html); <http://apps.who.int/gho/data/view.main.RCODREG6EUR?lang=en>. (in Russ.)
4. Evseenko DA, Dundarov ZA. Jeksperimental'noe formirovanie cirroza pečeni zhivotnyh v laboratornyh uslovijah [Elektronnyj resurs]. *Gepatol i Gastrojenterol*. 2018;2(2):122-8. [data obrashhenija: 2019 Janv 29]. <http://hepatogastroenter.wixsite.com/home/articles>. (in Russ.)
5. Lebedeva EI, Prudnikov VS, Mjadelc OD. Jeksperimental'naja model' toksičeskogo cirroza belyh krysv [Elektronnyj resurs]. *Uchenye Zapiski Uchrezhdenija Obrazovanija «Vitebskaja Gosudarstvennaja Akademija Veterinarnoj Mediciny»*. 2015;51(1),1:84-8. [data obrashhenija: 2019 Fev 21]. <http://repo.vsvam.by/handle/123456789/1213>. (in Russ.)
6. Domenicali M, Caraceni P, Giannone F, Baldassarre M, Lucchetti G, Quarta C, Patti C, Catani L, Nanni C, Lemoli RM, Bernardi M. A novel model of CCl4-induced cirrhosis with ascites in the mouse. *J Hepatol*. 2009;51(6):991-99. doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.008. (in Russ.)
7. Halina Cichoż-Lach, Agata Michalak. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8082-91. Doi:10.3748/wjg.v20.i25.8082.
8. Ziblev SL, Dundarov ZA. Primenenie antioksidantov pri ostrom gastroduodenal'nom yazvennom krvotocchenii. *Novosti Khirurgii*. 2014;22(2):155-63. (in Russ.)
9. Klimovich IN, Maskin SS, Abramov PV. Diagnostika i lechenie sindroma kishechnoi nedostatocnosti pri tyazhelykh krvotoccheniyakh iz verkhnikh otdelov zheludocno-kishechnogo trakta. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(1):71-77. (in Russ.)
10. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannyx. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA. Moskva, RF: MediaSfera; 2000. 312 p. (in Russ.)
11. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zakhariya EA, Zapadnyuk BV. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v eksperimente. Kiev: Vishcha shkola; 1983. 383 p. (in Russ.)

Поступила 16.11.2018

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 613.888-055.1

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ МУЖЧИН

И. А. Чешик<sup>1</sup>, Т. М. Шаршакова<sup>2</sup>, Е. Н. Щербакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное научное учреждение  
«Институт радиобиологии НАН Беларуси»  
г. Гомель, Республика Беларусь,

<sup>2</sup>Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** оценить влияние медицинских и социальных факторов на репродуктивное здоровье мужского населения.

**Материалы и методы.** Для реализации поставленной цели был разработана программа изучения медико-социальных аспектов репродуктивного здоровья мужчин. Объектом исследования являлись мужчины в возрасте от 18 до 75 лет, проживающие в г. Гомеле (n = 200). В исследование включены вопросы из краткого опросника ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF). Была изучена информированность и отношение к своему здоровью, репродуктивные установки, определен ряд причин их формирования.

**Результаты и обсуждение.** В результате опроса выяснилось, что социальный статус влияет не только на качество жизни, но и на удовлетворенность состоянием своего здоровья. Так, большинство предпринимателей дали одновременно высокую оценку качеству своей жизни и состоянию здоровья — 87,5 и 75 % соответственно. Вместе с этим оказалось, что самый высокий уровень удовлетворенности состоянием своего здоровья (92 %) и при этом один из самых низких по удовлетворенности качеством жизни (6 %) у студентов.

Полученные в ходе опроса данные подтвердили, что существует прямая корреляционная связь между возрастом и наличием острых или хронических заболеваний и патологических состояний мочеполовой системы у мужчин.



**Заключение.** Социальный статус влияет не только на качество жизни, но и на удовлетворенность состоянием своего здоровья.

При анализе нарушений репродуктивного здоровья мужчин г. Гомеля наиболее значительный рост демонстрируют бесплодие и болезни предстательной железы.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье мужского населения, качество жизни, удовлетворенность состоянием своего здоровья, патология мочеполовой системы мужчин.

**Objective:** to assess the influence of medical and social factors on the reproductive health of male population.

**Material and methods.** The agenda of the study of the medical and social aspects of men's reproductive health was developed aimed at the fulfilment of the stated objective. The object of the study was a group of men aged 18–75 living in Gomel (n = 200). The study included a survey according to the WHO short questionnaire for the assessment of the quality of life (WHOQOL-BREF). The men's awareness and attitude to their health, as well as reproductive mindset were studied, the sources of their formation were determined.

**Results and discussion.** As a result of the survey, it has been ascertained that social status affects not only the quality of life but also the satisfaction level with personal health. Thus, the majority of entrepreneurs gave high rating of both the quality of their life and their health status — 87.5 and 75 %, respectively. However, it was found that students revealed the highest level of satisfaction with their health (92 %) and one of the lowest levels of satisfaction with the quality of their life (6 %).

The survey results confirm a direct correlation between the age and presence of acute or chronic diseases and pathological conditions of the genitourinary system in men.

**Conclusion.** Social status affects not only the quality of life but also satisfaction with the personal health status.

Infertility and prostate disorders show the most significant growth among men's reproductive health disorders in Gomel.

**Key words:** reproductive health of male population, quality of life, satisfaction with personal health status, pathology of the genitourinary system in men.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 77-85**

**Medical and Social Assessment of Men's Reproductive Health**

**I. A. Cheshik, T. M. Sharshakova, E. N. Shcherbakova**

### **Введение**

По критериям ВОЗ, Республика Беларусь относится к странам со средним уровнем смертности. Однако наиболее актуальными проблемами медико-демографического развития по-прежнему остаются смертность трудоспособного населения и мужская смертность. По данным Национального статистического комитета, с начала XXI века в Республике Беларусь отмечаются значительные колебания коэффициентов смертности мужского населения — от 16,3 на 1 тысячу мужчин в 2010 году до 13,4 — в 2016, а разница в ожидаемой продолжительности жизни мужчин и женщин на протяжении последних двух десятилетий превышает пятилетний показатель более чем в два раза. Так, если для мужчин в 2016 году она составляла 68,9 года, то для женщин — 79 лет [1].

Данная демографическая ситуация доказывает необходимость принимать меры для сохранения и укрепления репродуктивного потенциала страны, основой которых должно стать формирование благоприятных репродуктивных установок. Согласно ВОЗ, репродуктивный возраст определяется только для женщин и заключен в пределах от 15 до 49 лет. Однако важно оценивать и репродуктивные характеристики мужчин, выделяя в качестве репродуктивного возраста аналогичный возрастной период — 15–49 лет [2].

Как показывает ряд исследований, проблемы репродуктивного здоровья мужчин не менее актуальны, чем женские. В настоящее время в структуре бесплодия мужской фактор составляет до 50 %. По данным ВОЗ, показатели нормального сперматогенеза за 20 лет снизились более чем вдвое, а по отдельным лабораторным тестам — втрое [3, 4].

Необходимо отметить, что еще недавно — в 2010 году преобладающий возраст вступления в брак среди мужчин составлял 20–24 года, однако уже на сегодняшний день он повысился до 25–29 лет, что свидетельствует о более поздней социализации репродуктивно активных мужчин в условиях рыночной экономики [1].

Особенно сложным возрастом мужского репродуктивного здоровья можно считать период от 18 до 30 лет. Это время характеризуется низким уровнем информированности и высоким риском заболеваемости.

Наиболее проблемная ситуация сложилась сегодня с мальчиками и юношами-подростками. Известно, что примерно 58 % заболеваний детского и подросткового возраста могут представлять в будущем угрозу фертильности, однако в государственных организациях здравоохранения система детской андрологии в настоящее время не представлена. Подростковый период является одним из наиболее критических в жизни человека по целому ряду

причин. Во-первых, общеизвестно, что формирование и манифестация хронической патологии нередко происходят именно в подростковом возрасте [5]. В то же время у подростков не сформированы психологические установки на сознательное отношение к своему здоровью, у них чрезвычайно низка медицинская активность. Во-вторых, достаточно часто у подростков, особенно имеющих акцентуации характера и психопатии, формируются различные формы девиантного поведения [6].

В возрасте от 30 до 40 мужчины испытывают максимальное социально-общественное напряжение. В возрасте от 40 до 70 лет эректильной дисфункцией (ЭД) страдают примерно 50 % мужчин. Отсюда следует, что медико-социальные проблемы репродуктивного здоровья мужчин охватывают широкий возрастной диапазон. Это требует глубокого исследования для поиска и разработки возможных путей решения проблем мужского репродуктивного здоровья [7].

Согласно рекомендациям Программы действий Международной конференции по вопросам народонаселения и развития (Каир, 1994), под репродуктивным здоровьем подразумевается не только отсутствие заболеваний репродуктивной системы, нарушений ее функций и/или процессов в ней, но и состояние полного физического и социального благополучия. Это означает возможность удовлетворенной и безопасной сексуальной жизни, способность к воспроизведению (рождению детей) и самостоятельному решению вопросов планирования семьи [8].

На современном этапе развития медицины и общества в целом охрана репродуктивного здоровья и формирование здорового образа жизни мужчин — задача организаций здравоохранения всех уровней, включая амбулаторно-поликлинические, где этими вопросами должны заниматься врачи общей практики, участковые терапевты, врачи-специалисты (урологи). Однако приходится констатировать, что нынешняя деятельность системы здравоохранения ориентирована пока не на социальный, а на медицинский результат. Работа по формированию ЗОЖ, как и другие социальные функции большинства организаций здравоохранения, не является основной среди весьма многопланового перечня их задач [9]. А социальный результат деятельности здравоохранения оценивается в основном по степени удовлетворенности потребителей услугами медицинского назначения.

Таким образом, сочетание физиологических и психологических особенностей мужчин, неблагоприятных условий социальной среды и недостаточно внимательного отношения в нашей стране к проблемам мужского здоровья

играет негативную роль, увеличивая количество проблем в репродуктивной сфере, способствуя демографическому кризису, что в конечном итоге оказывает влияние и на повышение уровня смертности трудоспособного мужского населения [10].

#### **Цель исследования**

Оценить влияние медицинских и социальных факторов на репродуктивное здоровье мужского населения.

#### **Материалы и методы**

Для реализации поставленной цели и задач была разработана программа изучения медико-социальных аспектов репродуктивного здоровья мужчин. Объектом исследования являлись мужчины в возрасте от 18 до 75 лет, проживающие в г. Гомеле ( $n = 200$ ). Исследование проводилось путем анкетирования мужчин, обратившихся к врачу амбулаторно-поликлинического этапа по месту проживания с последующей выкопировкой и анализом данных из учетной и отчетной документации. Была изучена информированность и отношение к своему здоровью, репродуктивные установки, определен ряд причин их формирования. В исследование включены вопросы из краткого опросника ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF) [11]. Они касались субъективной оценки изучаемой когортой удовлетворенности как своим здоровьем, так и качеством жизни.

В ходе работы использовались социологический метод (в рамках анкетирования исследуемого контингента), социально-гигиенический (выкопировка данных из учетной и отчетной документации), аналитический, математического научного прогнозирования и математико-статистический, что позволило выделить и ранжировать факторы, влияющие на репродуктивное здоровье мужчин. Применялся причинно-следственный и исторический подходы. Статистическая обработка результатов производилась при помощи программного пакета «Statistica», 6.0.

#### **Результаты исследования**

Среди опрошенных мужчин 99 % указали, что они белорусы. Незаконченное среднее образование имели 5,1 % респондентов, 18,5 % — общее среднее, 28,5 % — среднее специальное, 26,5 % — незаконченное высшее, 26,5 % имели высшее образование. Почти половина мужчин (45,5 %) на момент опроса состояли в браке, 32,5 % были холосты, 12,5 % — разведены, 8,5 % ведут совместное хозяйство и 1,0 % — вдовцы. Среди опрошенных 7 % составляли руководители, 8,5 % были предпринимателями, 40,5 % отнесли себя к служащим, 12 % — студенты, 15,5 % — рабочие, 8,5 % были временно неработающими, 7,5 % — пенсионеры. Средний возраст опрошенных составил  $39,2 \pm 11$  лет.

Таким образом, в исследуемой когорте преобладали мужчины 35–45 лет, постоянно проживающие в городе Гомеле, состоящие в браке, имеющие высшее или незаконченное высшее образование, по роду профессии — служащие.

Респонденты оценили качество своей жизни следующим образом: большинство руководителей (67,9 %) ответили: «ни плохо, ни хорошо», 32,1 % — «хорошо»; среди предпринимателей «хорошо» ответили 87,5 %, «ни хорошо, ни плохо» — 12,5 %. Служащие также разделились на две группы: «ни хорошо, ни плохо» — 77,5 %, «хорошо» — 22,5 %. Совершенно иное отношение к качеству своей жизни демонстрируют студенты, рабочие и временно неработающие. Так, 52 % студентов оценивают качество жизни, как «плохо», 40 % — «ни хорошо, ни плохо» и только 6 % — «хорошо»; у рабочих ответы «плохо» встречались в 11,8 % случаев, «ни хорошо, ни плохо» — в 79,4 % и «хорошо» — в 8,8 %; среди неработающих 90,1 % ответили: «ни хорошо, ни плохо», 9,9 % — «плохо». Среди пенсионеров в 100 % случаев ответ был «ни хорошо, ни плохо». Таким образом, среди опрошенных мужчин наиболее удовлетворенными своим качеством жизни были предприниматели и руководители, менее удовлетворенными — служащие и рабочие. Все опрошенные пенсионеры отметили средний уровень удовлетворенностью качеством жизни. А вот среди студентов и временно безработных преобладает неудовлетворенность своим качеством жизни, причем в группе студентов этот показатель наиболее высокий.

Поскольку качество жизни определяется как физическими, социальными, так и эмоциональными факторами, мы выясняли у мужчин удовлетворенность непосредственно состоянием их здоровья.

Наиболее высокие показатели удовлетворенности состоянием своего здоровья среди опрошенных мужчин продемонстрировали студенты, предприниматели и руководители (92; 75 и 57,1 % соответственно). «Ни то, ни другое» отметили 25 % опрошенных предпринимателей и 42,9 % руководителей. Служащие в оценке своего здоровья разделились почти поровну: 46,3 % удовлетворены состоянием своего здоровья, 43,8 % — не удовлетворены. Самыми неудовлетворенными в отношении состояния здоровья оказались пенсионеры и временно неработающие (68,1 и 66,7 % соответственно). Только 3,5 % пенсионеров дали положительную оценку удовлетворенности своим здоровьем, среди безработных удовлетворенных своим здоровьем не было. Рабочие ответили «ни то, ни другое» в 62,9 %, удовлетворены — 15,3 %, не удовлетворены — 21,8 %.

Таким образом, социальный статус влияет не только на качество жизни, но и на удовлетворенность состоянием своего здоровья. Большинство предпринимателей дали одновременно высокую оценку качеству своей жизни и состоянию здоровья — 87,5 и 75 % соответственно. При этом самый высокий уровень удовлетворенности состоянием своего здоровья (92 %) и при этом один из самых низких по удовлетворенности качеством жизни (6 %) у студентов. Среди временно неработающих также подавляющее большинство оценило качество своей жизни как «плохо» — 90,1 %, а неудовлетворенных состоянием своего здоровья оказалось 66,7 %. У рабочих и пенсионеров отмечается средняя удовлетворенность качеством жизни, однако среди пенсионеров 68,1 %, а среди рабочих — 21,8 % не удовлетворены состоянием своего здоровья.

Как отметили 65,5 % респондентов, они стали больше внимания уделять своему здоровью, 26,5 % опрошенных ответили, что отношение к своему здоровью за последний год у них существенно не изменилось, а 8 % признались, что стали меньше уделять внимания своему здоровью. Полученные данные свидетельствуют, что большинство мужчин с возрастом больше уделяют внимание своему здоровью, несмотря на то, что расценивают его как удовлетворительное.

Установлена прямая корреляционная связь между возрастом и приверженностью к улучшению своего здоровья ( $r_s = 0,81$ ,  $p < 0,05$ ) и обратная — между возрастом и удовлетворенностью состоянием своего здоровья ( $r_s = -0,9$ ,  $p < 0,05$ ).

Однако, несмотря на уменьшение удовлетворенности состоянием здоровья и увеличение внимания к своему здоровью с возрастом, установлено, что респонденты не пытались изменить свой образ жизни на протяжении года, что указывает на необходимость проведения профилактических и лечебных мероприятий среди мужского населения.

Участвующим в исследовании мужчинам было предложено оценить их материальное положение: уровень своих доходов в целом и на каждого члена семьи в месяц. Ответы показали, что своим материальным положением довольны 68,5 % опрошенных, из них 43,5 % указали на «удовлетворительный» уровень доходов и 25 % — на «высокий». 31,5 % мужчин отметили «низкий» уровень доходов.

При сопоставлении оценки уровня дохода в расчете на каждого члена семьи в месяц наблюдается подтверждение вышеуказанных данных. Так, 20,5 % указали, что доход на члена семьи в месяц составляет более 400 руб., 11,5 % отметили уровень менее 200 руб., среди данной группы в основном студенты и временно неработающие.

Также изучено отношение мужчин к употреблению алкогольных напитков. 13,5 % опрошенных ответили, что употребляют пиво ежедневно, 32,5 % — несколько раз в неделю, 51,5 % — несколько раз в месяц, 2,5 % — не употребляют. Легкие вина ежедневно употребляют 3,5 % опрошенных, 19,5 % — несколько раз в неделю, 71,5 % — несколько раз в месяц, 5,5 % — не употребляют. Крепкие алкогольные напитки 18,5 % опрошенных употребляют ежедневно, 25,5 % — несколько раз в неделю, 45 % — несколько раз в месяц, 11 % — не употребляют. Данные свидетельствуют о том, что большинство мужчин регулярно употребляют алкогольные напитки.

Поскольку многие компоненты МС являются факторами риска эректильной дисфунк-

ции, в исследование мы включили оценку респондентами своего веса с последующим сопоставлением данных опроса с данными из медицинской документации.

По результатам проведенной оценки выяснилось, что 78 % опрошенных мужчин оценивают свой вес как нормальный, 18,5 % — как избыточный, 3,5 % — как недостаточный (рисунок 1).

Однако при изучении медицинской документации выяснилось, что среди опрошенных недостаточную массу тела имеют 1,5 % из них (индекс массы тела (ИМТ) < 18,5), нормальный вес (ИМТ 18,5–24,99) — у 45,5 % мужчин, у 33 % опрошенных — избыточная масса тела (ИМТ 25–30), ожирением (ИМТ > 30) страдают 20 % мужчин (рисунок 2).

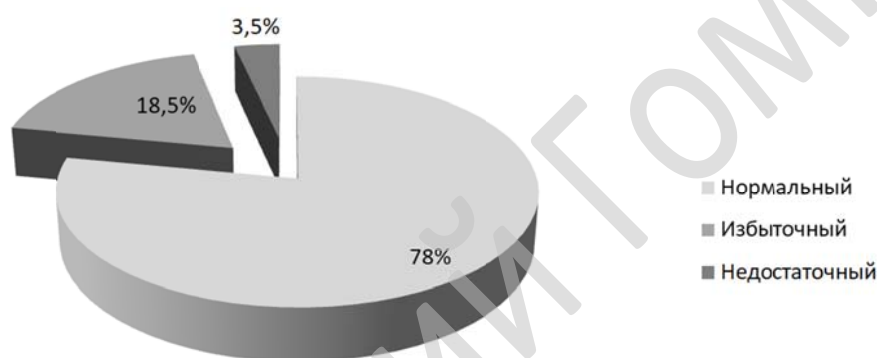


Рисунок 1 — Оценка мужчинами своего веса

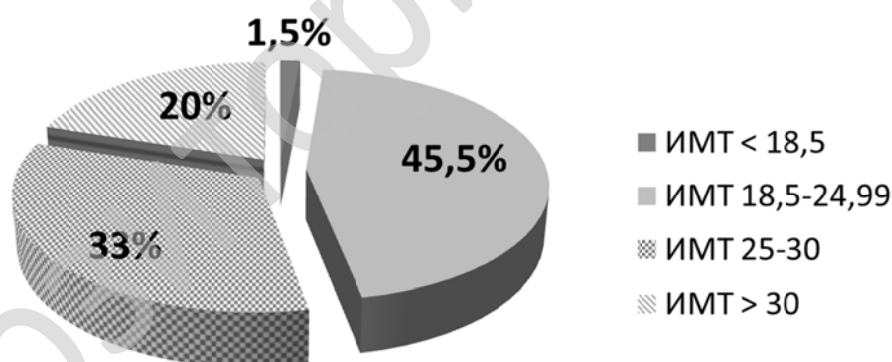


Рисунок 2 — Распределение мужчин по индексу массы тела

В целях установления приверженности к здоровому образу жизни респондентов нами было проанализировано их отношение к курению. 4 % мужчин указывают, что они никогда не пробовали курить, 8,5 % — курили и бросили, 21,5 % — курят редко, 30,5 % — выкуривают до 10 сигарет в сутки, 20,5 % — выкуривают от 10 до 20 сигарет в сутки, 15 % — более 20 сигарет в сутки.

Данные свидетельствуют о том, что большинство респондентов (66 %) курят постоянно. Однако значительная часть из них (42,5 % всех опрошенных) выразили желание бросить курить (таблица 1). Как видим, дан-

ная группа людей проявляет высокую предрасположенность к формированию здорового образа жизни, потому может быть включена в лечебно-профилактическую программу по повышению информированности в сфере репродуктивного здоровья.

Именно с теми мужчинами, которые выбрали вариант ответа «пытался, но не получилось», необходимо в первую очередь вести профилактическую работу по формированию здорового образа жизни.

Нами была оценена предрасположенность мужчин к заболеваниям путем выявления данных заболеваний у родственников. 40,5 % опрошен-



ных отмечают, что у их близких родственников были в анамнезе инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, онкологические заболевания, алкоголизм и психические расстройства. Это свидетельствует о достаточно высокой предрасполо-

женности к данным заболеваниям, которые являются ведущими факторами риска смертности среди мужчин. По результатам опроса 25,5 % мужчин указали, что у них имеются хронические заболевания, 33,5 % отметили их отсутствие, 41 % затруднились с ответом.

Таблица 1 — Результаты опроса мужчин об их намерении изменить свой образ жизни в течение года

В течение года пытались ли вы:	Ответ					
	да, пытался, мне удалось		да, пытался, мне не удалось		нет, не пытался	
	абс	%	абс	%	абс	%
Бросить курить	53	26,5	32	16	115	57,5
Похудеть	23	11,5	7	3,5	170	85
Пополнить	0	0	1	0,5	199	99,5
Меньше употреблять в пищу жиров	25	12,5	11	5,5	164	82
Меньше употреблять в пищу соли, сахара	21	10,5	32	16	147	73,5
Увеличить физическую активность	15	7,5	45	22,5	140	70
Уменьшить употребление алкоголя	20	10	61	30,5	119	59,5

При анализе медицинской документации опрошенных выявилось значительно большее количество хронических заболеваний, чем это было указано в ответах. Так, только у 24,5 % мужчин не оказалось хронических заболеваний. В расчет брались хронические заболевания и патологические состояния, представляющие собой высокий риск осложнений и влияющих на репродуктивное здоровье мужчин.

Среди выявленных нарушений репродуктивного здоровья городских мужчин по XIV классу МКБ-10 (болезни мочеполовой системы) наиболее неблагоприятным является значительный рост бесплодия (темп роста общей заболеваемости — 269 %, первичной заболеваемости — 273 %,  $p < 0,05$ ) и болезней предстательной железы (темп роста общей заболеваемости — 184,3 %, первичной заболеваемости — 169,5 %,  $p < 0,05$ ). Наибольшее число обращений за госпитализацией в урологические отделения стационаров по поводу заболеваний репродуктивных органов мужчин приходится на февраль-март и ноябрь-декабрь ( $p < 0,05$ ).

В структуре госпитализированной заболеваемости болезнями мужских половых органов первое место занимает доброкачественная гиперплазия предстательной железы (46,3 %), второе — простатиты (13 %) и третье — варикозное расширение вен мошонки (12,8 %) ( $p < 0,05$ ). Выявленный рост распространенности злокачественных новообразований мужских половых органов составил 144 %, а доля мужчин репродуктивного возраста увеличилась до 30,9 на 100 заболевших мужчин ( $p < 0,05$ ). При этом ведущими по локализации являются новообразования предстательной железы с темпом роста 157 % ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным о распространенности болезней мочеполовой системы, существует прямая корреляционная связь между возрастом и наличием острых или хронических заболеваний и патологических состояний мочеполовой системы у мужчин ( $r_s = 0,85$ ) (рисунок 3).

Следует отметить, что среди лиц с патологией мочеполовой системы удельный вес употребляющих алкоголь 1–3 раза в неделю составил 40,2 % и оказался в 1,7 раза выше, чем у лиц, не имеющих заболеваний мочеполовой системы ( $p < 0,05$ ). Установлено, что 64,7 % пациентов с андрологической патологией имеют общее среднее и среднее специальное образование, тогда как среди здоровых исследуемых мужчин такой образовательный уровень имеют 47,6 %.

Среди пациентов с репродуктивными нарушениями 14,8 % испытуемых страдали варикоцеле, тогда как среди здоровых мужчин таких было в 2,6 раза меньше ( $p < 0,05$ ). Было установлено, что 17,5 % пациентов с репродуктивными нарушениями страдали воспалительными заболеваниями внутренних и наружных половых органов, тогда как среди мужчин без репродуктивных нарушений таких было только 7,5 %. Обращает на себя внимание, что доля испытуемых с нарушением репродуктивного здоровья, перенесших травмы и операции на органах малого таза, была в 4,2 раза больше, чем среди мужчин без репродуктивных нарушений и составила 6,5 % ( $p < 0,05$ ).

Также существует сильная корреляционная взаимосвязь между любыми хроническими заболеваниями и возрастом мужчины ( $r_s = 0,9$ ,  $p < 0,01$ ) (рисунок 4).

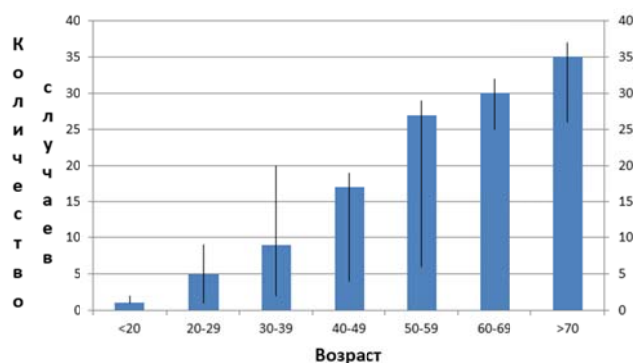


Рисунок 3 — Распределение мужчин по возрасту с патологическими состояниями и заболеваниями мочеполовой системы

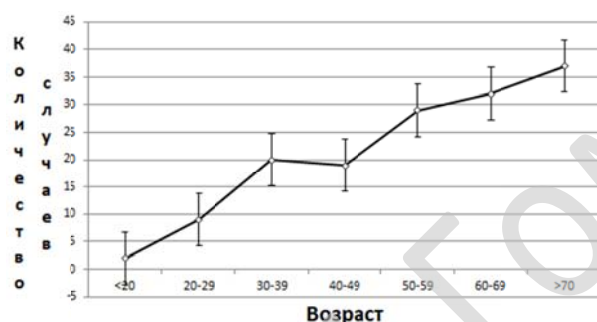


Рисунок 4 — Распределение мужчин по возрасту и наличию хронических заболеваний

Учитывая, что такая связь существует, в свое исследование мы включили вопрос о давности посещения мужчинами врача (любого). Большинство мужчин (67,5 %) ответили, что последний раз посещали врача в течение последних 4–12 месяцев, 20 % — 1–2 года назад, 10,5 % — в течение последних 3 месяцев, 2 %

мужчин обращались к врачу от 2 до 5 лет назад. Среди опрошенных ответ «более пяти лет назад» и «никогда» не встречался.

Была выявлена прямая корреляционная связь между возрастом мужчины и обращаемостью к врачу за текущий год ( $r_s = 0,9$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 5).

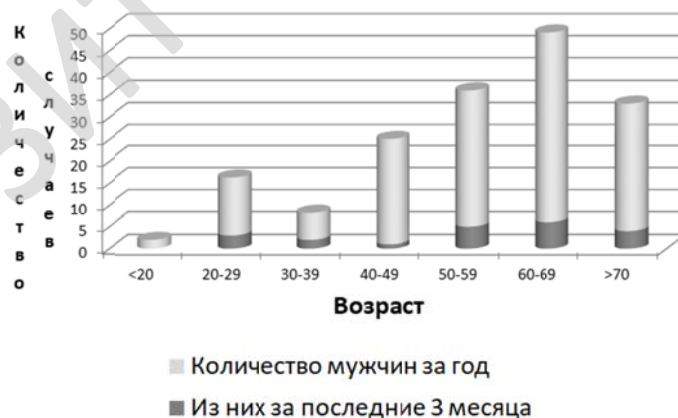


Рисунок 5 — Распределение мужчин по возрасту и обращаемости к врачу за текущий год

Следует отметить, что среди опрошенных мужчин степень доверия к врачу-мужчине была большей, чем к врачу-женщине. На это указали 39,5 % опрошенных. В то же время 53,5 % ответили, что пол не имеет значения.

Включенным в исследование мужчинам было предложено представить ситуацию нахождения

в организации здравоохранения до момента знакомства с врачом и оценить свой ожидаемый уровень доверия к врачу от 0 до 10 (0 — абсолютно не доверяю, 10 — абсолютное доверие). При анализе ответов оказалось, что пациенты-мужчины из числа опрошенных в среднем оценивают уровень доверия на 4,3 (рисунок 6).

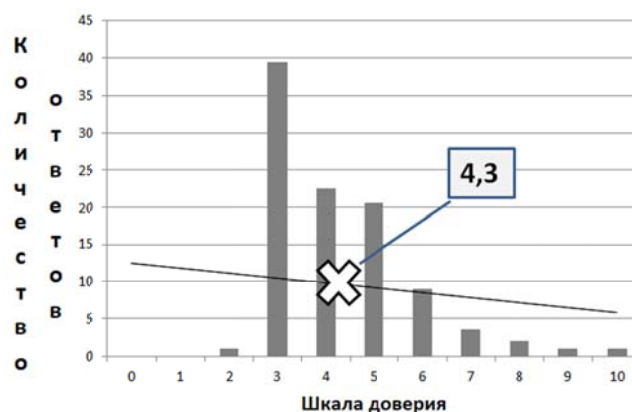


Рисунок 6 — Оценка уровня доверия к врачу до момента знакомства

Такой невысокий уровень доверия к врачу свидетельствует о необходимости укрепления взаимопонимания между врачом и пациентом. Повышение уровня доверия может быть достигнуто путем укрепления роли и имиджа врача как среди пациентов, так и среди здоровых граждан.

#### Заключение

В результате проведенного исследования выяснилось, что среди опрошенных мужчин наиболее удовлетворены своим качеством жизни предприниматели, менее удовлетворены — рабочие и служащие. Наибольшая неудовлетворенность своим качеством жизни отмечена среди студентов.

Что касается состояния своего здоровья, то максимально высокие показатели удовлетворенности продемонстрировали студенты и предприниматели (92 и 75 % соответственно), а самыми неудовлетворенными оказались пенсионеры и временно неработающие (68,1 и 66,7 % соответственно). Только 3,5 % пенсионеров дали положительную оценку удовлетворенности своим здоровьем, среди безработных это показатель составил 0.

Таким образом, социальный статус влияет не только на качество жизни, но и на удовлетворенность состоянием своего здоровья. Это подтверждают данные опроса: подавляющее большинство предпринимателей одновременно высоко оценили качество своей жизни и состояние здоровья — 87,5 и 75 % соответственно. В то же время студенты продемонстрировали самый высокий уровень удовлетворенности состоянием своего здоровья (92 %), но одновременно и самую низкую удовлетворенность качеством жизни (6 %).

Анализ нарушений репродуктивного здоровья мужчин г. Гомеля показал, что наиболее значительный рост вносят бесплодие (темп роста общей заболеваемости — 269 %, первичной заболеваемости — 273 %,  $p < 0,05$ ) и болезни предстательной железы (темп роста об-

щей заболеваемости — 184,3 %, первичной заболеваемости — 169,5 %,  $p < 0,05$ ). Рост распространенности злокачественных новообразований мужских половых органов составил 144 %, а доля мужчин репродуктивного возраста увеличилась до 30,9 на 100 заболевших мужчин ( $p < 0,05$ ). При этом ведущими по локализации являются новообразования предстательной железы с темпом роста 157 % ( $p < 0,05$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Женщины и мужчины Республики Беларусь: статистический сборник. Минск, РБ: Национальный статистический комитет Республики Беларусь; 2016. 216 с.
2. Reproductive Health Survey: summary report / Ministry of Health. — Romania: Ministry of Health; 2005. 142 p.
3. Хышктуев БС, Кошмелев АА. Особенности изменений фосфолипидного состава семенной жидкости у мужчин с нарушением фертильности. *Клин Лаб Диагн.* 2010;7:27-30.
4. Giuliano F, Pena BM, Mishra A, Smith MD. Efficacy results and quality of life measures in men receiving sildenafil citrate to the treatment of erectile dysfunction. *Qual Life Res.* 2001;10:359-69.
5. Колесникова ЛИ, Долгих ВВ, Астахова ТА, Шенин ВА. Оценка нарушения здоровья и микроаномалий развития здоровья детей. *Бюл ВСНЦ СО РАМН.* 2008;1:26-29.
6. Колесникова ЛИ, Долгих ВВ, Дзятковская ЕН, Поляков ВМ. Особенности психосоматического статуса у детей дошкольного и школьного возраста. *Бюл ВСНЦ СО РАМН.* 2003;3:17-23.
7. Пушкарь ДЮ, Верткин АЛ. Эректильная дисфункция: кардиологические аспекты. Москва, РФ: МЕД-пресс-информ; 2005. 144 с.
8. Бардакова ЛИ, Бардакова ЛИ. Репродуктивные права и репродуктивное здоровье в свете реализации Программы действий Международной конференции в Каире. *Народонаселение.* 2004;3:28-36.
9. Семутенко КМ, Чешик ИА, Шаршакова ТМ. Ключевые детерминанты мужского здоровья (сообщение I). *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2014;4(42):13-19.
10. Сурмач МЮ. Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал: методология исследования и оценки. *Мед Новості.* 2007;3:40-45.
11. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial A report from the WHOQOL Group. *Qual Life Res.* 2004;13:299-310.

#### REFERENCES

1. Zhenshchiny i muzhchiny Respubliki Belarus': statisticheskiy sbornik. Minsk, RB: Natsional'nyy statisticheskiy komitet Respubliki Belarus'; 2016. 216 p. (in Russ.)
2. Reproductive Health Survey: summary report / Ministry of Health. — Romania: Ministry of Health; 2005. 142 p.
3. Khyshktuev BS, Koshmelev AA. Osobennosti izmeneniy fosfolipidnogo sostava semennoy zhidkosti u muzhchin s narusheniem fertil'nosti. *Klin Lab Diagn.* 2010;7:27-30. (in Russ.)

4. Giuliano F, Pena BM, Mishra A, Smith MD. Efficacy results and quality of life measures in men receiving sildenafil citrate to the treatment of erectile dysfunction. *Qual Life Res.* 2001;10:359-69.
5. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Astakhova TA, Shenin VA. Otsenka narusheniya zdorov'ya i mikroanomalii razvitiya zdorov'ya detey. *Byul VSNtS SO RAMN.* 2008;1:26-29. (in Russ.)
6. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Dzyatkovskaya EN, Polyakov VM. Osobennosti psichosomaticheskogo statusa u detey doshkol'nogo i shkol'nogo vozrasta. *Byul VSNtS SO RAMN.* 2003;3:17-23. (in Russ.)
7. Pushkar' DYu, Vertkin AL. Erektil'naya disfunktsiya: kardiologicheskie aspekty. Moskva, RF: MED-press-inform; 2005. 144 p. (in Russ.)
8. Bardakova LI, Bardakova LI. Reproduktivnye prava i reproduktivnoe zdorov'e v svete realizatsii Programmy deystviy Mezhdunarodnoy konferentsii v Kaire. *Narodonaselenie.* 2004;3:28-36. (in Russ.)
9. Semutenko K.M, Cheshik IA, Sharshakova TM. Klyucheveye determinanty muzhskogo zdorov'ya (soobshchenie I). *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2014;4(42):13-19. (in Russ.)
10. Surmach MYu. Reproduktivnoe zdorov'e i reproduktivnyy potentsial: metodologiya issledovaniya i otsenki. *Med Novosti.* 2007;3:40-45.
11. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial A report from the WHOQOL Group. *Qual Life Res.* 2004;13:299-310.

Поступила 01.03.2019

УДК 616.8-089+616.13-089]:614.21

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОТДЕЛЕНИИ СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ПРЕДИНСУЛЬТНЫХ СОСТОЯНИЙ И НЕОТЛОЖНОЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

О. А. Иванцов

Учреждение

«Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны»  
г. Гомель, Республика Беларусь

В статье дан анализ организации и результатов деятельности созданного в Гомельском областном клиническом госпитале инвалидов Отечественной войны в конце 2015 года отделения сосудистой хирургии прединсультных состояний и неотложной нейрохирургической помощи для оказания медицинской помощи пациентам с сосудистой патологией.

Приведены данные об использовании коечного фонда, обеспеченность специалистами и кадровом потенциале отделения, возможности проведения сложных и высокотехнологичных операций, перечислены современные методики, применяемые для лечения пациентов с сосудистой патологией.

Сделан вывод о перспективах лечения и реабилитации этой категории пациентов в новом отделении с учетом накопленного за три года его функционирования опыта оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** сосудистая патология, сосудистая хирургия, прединсультные состояния, неотложной нейрохирургическая помощь.

The article analyses the organization and results of the activities of the Vascular Surgery of Pre-Stroke Disorders and Emergency Neurosurgical Care Ward, founded at Gomel Regional Clinical Hospital of the Disabled of World War II in 2015, to provide medical care to patients with vascular pathology.

It gives the data on the bed fund, staffing and personnel potential of the ward, facilities for complex and high tech surgery, lists modern methods applied in the treatment of patients with vascular disorders.

The article summarizes the prospects of the treatment and rehabilitation of this category of patients at the new ward taking into account the experience which has been accumulated for the past three years of its existence.

**Key words:** vascular pathology, vascular surgery, pre-stroke disorders, emergency neurosurgical care.

*Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 85-89

Organization of Medical Care at the Vascular Surgery of Pre-Stroke Disorders and Emergency Neurosurgical Care Ward

O. A. Ivantsov

### Введение

Мозговой инсульт во всем мире является второй по распространенности причиной смерти и инвалидности. В течение многих лет в Беларуси в структуре общей летальности отмечается устойчивое преобладание неблагоприятных исходов от болезней системы кровообращения, 25,4 % которых составляют сосудистые поражения головного мозга.

Наряду с достижениями медицинской науки, современными методами диагностики (компьютерной, магнитно-резонансной, пози-

тронно-эмиссионной томографии, ультразвуковой доплерографии и др.), лечения и нейрореабилитации важной остается организация помощи таким пациентам в условиях стационара, применение таких организационных форм и стандартов, которые улучшают результаты лечения. В современном здравоохранении все большую роль приобретает применение интервенционных методик лечения сосудистых заболеваний.

В связи с этим одной из приоритетных задач здравоохранения является необходимость

внедрения как современных интервенционных технологий диагностики и лечения, так и новых региональных медико-экономических форм в организации медицинской помощи пациентам с инсультом и патологией сосудов.

#### **Цель работы**

Проанализировать систему организации помощи пациентам с сосудистой патологией в отделении сосудистой хирургии прединсультных состояний и неотложной нейрохирургической помощи учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ» за период с 2016 по 2018 гг.

#### **Материалы и методы**

Учреждение «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» (ГОКГИОВ) оказывает стационарную помощь ветеранам Великой Отечественной войны, лицам, приравненным к ним по льготам, экстренную неврологическую помощь жителям г. Гомеля и Гомельского района. Также учреждение осуществляет организационно-методическую помощь учреждениям здравоохранения Гомельской области по вопросам гериатрии и медицинской реабилитации, консультативно-диагностическую помощь. На базе госпиталя проходит медицинская реабилитация пациентам с неврологической и онкологической патологией, после перенесенных инфарктов миокарда и операций на опорно-двигательном аппарате. С 2016 г. здесь проводится хирургическое лечение пациентов с прединсультными состояниями, оказывается неотложная нейрохирургическая помощь.

Отделение сосудистой хирургии прединсультных состояний и неотложной нейрохирургической помощи было открыто 20 ноября 2015 года за счет реструктуризации имеющегося коечного фонда ГОКГИОВ и рассчитано на 30 коек. Цель его создания — совершенствование специализированной медицинской помощи пациентам города Гомеля и Гомельской области с цереброваскулярной патологией и сосудистыми заболеваниями — предикторами инсульта.

Пациентам оказывается помощь ангиохирургического и нейрохирургического профиля (в том числе и круглосуточная специализированная хирургическая помощь пациентам с цереброваскулярной патологией мозга в дежурные дни — 4 раза в неделю). При необходимости (невозможности транспортировки пациента) обеспечивается выезд врача-ангиохирурга в организации здравоохранения г. Гомеля и Гомельской области.

Для обеспечения непрерывного диагностического процесса в ГОКГИОВ организована круглосуточная работа клиничко-диагностической лаборатории, рентгенологической службы, кабинета рентгеновской компьютерной диагностики. Предусмотрен выезд врача-эндоскописта в ночное время, а также в выходные и праздничные дни. При необходимости УЗИ-исследования сосудов осуществляется непосредственно врачами-ангиохирургами.

Вопросы экстренной госпитализации решаются в приемном отделении дежурным хирургом или заведующим отделением, при этом время нахождения здесь пациентов не превышает 60 минут. В подразделении в вечернее и ночное время, субботние, воскресные и праздничные дни дежурит 1 ангиохирург либо нейрохирург, которые оказывают экстренную ангиохирургическую или (и) нейрохирургическую помощь. При необходимости дополнительно вызывается врач-хирург.

Все пациенты, получившие хирургическое пособие, переводятся на ранний этап стационарной медицинской реабилитации, которая осуществляется в четырех отделениях: ранней медицинской реабилитации постинсультных больных, медицинской реабилитации пациентов неврологического профиля, ранней медицинской реабилитации постинфарктных и онкологических больных, медицинской реабилитации травматологических больных.

Обеспеченность и кадровый потенциал отделения представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Обеспеченность отделения кадрами в 2016–2018 гг.

Показатели	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Укомплектованность отделения врачами (в %)	80 %	100 %	100 %
Количество врачей, имеющих квалификационную категорию, всего, (абс/%), в том числе:	85 %	85 %	85 %
высшую (абс.)	2	3	3
первую (абс.)	1	1	1
вторую (абс.)	1	1	2
Количество врачей, владеющих техникой лапароскопии (абс/%)	3/50 %	3/50 %	3/50 %

Как видно из данных таблицы 1, за годы существования отделения был полностью укомплектован штат врачей, а также увеличено количество сотрудников, имеющих высшую и вторую квалификационную категорию.

Укомплектованность отделения средним и младшим медицинским персоналом составляет 100 %.

Операционный блок оснащен современным оборудованием и аппаратурой, в том числе бактерицидными облучателями и рециркуляторами.

### Результаты и обсуждение

Результаты деятельности ангиохирургического отделения в 2016–2018 гг.

Как показано в таблице 1, средняя занятость койки в 2018 г. увеличилась на 9,7 % с ростом числа использованных пациентов на 10,8 % и снижением средней длительности пребывания на койке. Оборот койки за 2018 г. возрос на 11,9 %.

Оперативная активность отделения сосудистой хирургии и неотложной нейрохирургической помощи отражена в таблице 3.

Таким образом, за время работы отделения ежегодно происходит прирост числа использованных пациентов на 10 % в год. Также наблюдается увеличение числа прооперированных лиц и выполненных операций на 15,9 %.

Анализ сложных и высокотехнологичных операций за 2018 г. приведен в таблице 4.

В отделении внедрены и успешно применяются в практической деятельности следующие современные и высокотехнологичные методики:

1. Операции на артериях и венах под УЗИ-контролем (методика бедренно-подколенного, бедренно-берцового шунтирования *in situ*).

2. Индивидуальное компьютерное моделирование тока крови по каротидным артериям при патологической извитости и атеросклерозе брахицефальных артерий с целью уточнения показаний к оперативному лечению.

3. Индивидуальное компьютерное моделирование зоны анастомоза и конфигурации бифуркации сонных артерий при выполнении реконструктивных операций на брахицефальных артериях.

4. Лечение критической ишемии конечностей методом непрямой реваскуляризации (артериолизация подкожных вен стопы) при отсутствии условий для прямой реваскуляризации.

5. Перемещение свободного лоскута или лоскута на сосудистой ножке с наложением микроанастомозов и использованием специальной оптики, а также гипербарическая терапия у пациентов с выраженными раневыми дефектами при атеросклеротическом поражении сосудов или при нейродегенеративных заболеваниях позвоночника.

6. Системный и регионарный тромболитиз при тромбозах брахицефальных артерий и артерий конечностей, венозном тромбозе.

7. Использование ультразвуковой навигации при операциях на головном мозге.

8. Эндovasкулярные вмешательства при стенозах артерий нижних конечностей.

9. Экстренные оперативные вмешательства при следующих патологиях: стенозы, субокклюзии, тромботические окклюзии сонных, подключичных артерий и брахиоцефального ствола; симптоматические аневризмы сонных, подключичных артерий и брахиоцефального ствола; нестабильные бляшки сонных, подключичных артерий и брахиоцефального ствола; диссекции, расщепляющие аневризмы аорты; тромбозы, эмболии магистральных артерий; венозные тромбозы с признаками флотации тромба; нетравматические внутричерепные кровоизлияния; дискогенная поясничная радикулопатия.

10. Экстренные и плановые оперативные вмешательства при стенозах, субокклюзии, окклюзии сонных, подключичных артерий и брахиоцефального ствола; аневризмах сонных, подключичных артерий и брахиоцефального ствола; атеросклеротическом поражении аорты, подключичных, плечевой, подвздошных, бедренных, берцовых артерий у пациентов с сопутствующей неврологической патологией; артерио-венозных свищах, гемагиомах.

11. Лечение пациентов с ангионеврозами.

12. Паллиативные операции, направленные на улучшение кровотока в конечностях: реваскуляризирующая остеотрепанация; поясничная и видеоторакоскопическая грудная симпатэктомия; артериализация сосудов (при невозможности прямой реваскуляризации).

13. Лечение пациентов с вертеброгенной полифакторной поясничной компрессионной радикулопатией (стеноз, остеофиты, гипертрофия желтой связки и т. д.).

14. Лечение абсцессов головного мозга и внутричерепных эмпием.

15. Помощь при травматическом поражении периферической нервной системы и их последствиях.

16. Устранение последствий хирургических вмешательств на центральной и периферической нервной системе.

17. Лечение туннельных синдромов с поражением нервов.

Результаты анализа показателей летальности в отделении сосудистой хирургии прединсультных состояний и неотложной нейрохирургической помощи приведены в таблице 5.

Таблица 2 — Деятельность ангиохирургического отделения в 2016–2018 гг.

Показатели	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Всего коек (абс.)	30	30	30
Средняя занятость койки	398,5	346,5	380
Среднее число использованных пациентов	907	988	1095
Средняя длительность пребывания пациента на койке	13,2	10,5	10,4
Оборот койки	29,6	32,7	36,6

Таблица 3 — Показатели оперативной деятельности отделения за 2016–2018 гг.

Показатели	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Всего использованных пациентов	907	988	1095
Прооперировано пациентов (абс./%)	505/56 %	645/66 %	783/72 %
Выполнено операций, всего (абс)	535	680	788
Оперативная активность (%)	—	62	72,8

Таблица 4 — Сложные и высокотехнологичные операции, выполненные в 2018 г.

Название операции	Выполнено операций	Число осложнений	Умерло пациентов
На брюшной аорте: АББП, АББШ	22	2	2
Аорто-бедренное одностороннее протезирование	4	—	—
Эндартеризэктомия из аорты	18	—	—
Резекция аневризм брюшной аорты и подвздошных артерий	8	—	—
Резекция аневризм брюшной аорты и подвздошных артерий, осложненных разрывом	4	2	2
Итого	56	4	4

Таблица 5 — Показатели летальности в хирургическом отделении

Показатели	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Умерло пациентов, всего	11	17	16
Общая летальность (%)	1,6	1,5	1,4
Умерло пациентов после операций	7	15	15
Послеоперационная летальность (%)	2,1	2,2	2,0
Умерло пациентов после плановых операций	0	1	2
Послеоперационная летальность (абс./%) после плановых операций	0	1/0,18	1/0,25
Умерло пациентов после экстренных операций	7	14	14
Послеоперационная летальность (абс./%) после экстренных операций	7/1,3	14/2,06	14/1,78

Таким образом, летальность в отделении за 2016–2018 гг. не превышает допустимых значений (согласно мировым стандартам, при реконструктивных операциях смертность не должна быть выше 3 %). При этом наблюдается некоторое увеличение летальности при плановых операциях при снижении данного показателя после экстренных оперативных вмешательств.

Все умершие пациенты были подвергнуты патологоанатомическому или судебно-медицинскому вскрытию, расхождений клинического и патологоанатомического (судебно-медицинского) диагнозов не было.

Всего за 2018 г. прооперировано 495 пациентов, при этом число оперативных вмешательств было 501. Количество осложнений после операций составило 16, всего умерло 16 пациентов.

#### **Заключение**

Таким образом, за три года функционирования отделение сосудистой хирургии преинсультных состояний и неотложной нейрохирургической помощи продемонстрировало свои возможности в организации лечения и реабилитации пациентов с серьезными сосудистыми патологиями. Успешной работе способствует 100-процентная укомплектованность врачами, средним и младшим медицинским персоналом. В отделении хорошие

показатели оперативной активности и результатов выполненных вмешательств. Летальность за 2016–2018 гг. не превышала допустимых значений и соответствовала мировым показателям. Расхождений клинических и патологоанатомических диагнозов не имелось.

Благодаря постоянно проводимой организационной работе в отделении внедряются современные методики выполняемых операций, применяются новые технологии. На основании приказа главного управления здравоохранения Гомельского облисполкома от 30.09.2015 г. № 945 на учреждение возложена обязанность предпринимать своевременные меры, направленные на профилактику инфарктов мозга, транзиторных ишемических атак, а также за ним закреплено оказание экстренной специализированной помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Семак АЕ, Карнаевич ЮС, Борисов АВ. Проблема мозговых инсультов и пути ее решения. *Мед Новости*. 2002;1:3-7.
2. Кулеш СД, Лихачев СА. Эпидемиология инсульта в различных регионах мира. *Здравоохранение*. 2007;12:16-20.
3. Лихачев СА, Астапенко АВ, Сидорович ЭК, Гончар ИА, Анацкая ЛН, Белявский НН, Кулеш СД, Чечик НМ. Диагностика и лечение инсульта. Рекомендации. Минск, РБ; 2008. 70 с.
4. Кулеш СД, Гордеев ЯЯ, Филина Н.А., Струневский АВ, Костиневич ТМ, Клецкова Л А, Сухоцкая МС, Червоненко БИ. Эпидемиология мозгового инсульта: Результаты популяционного регистра Гродно. Сообщение I. *Здравоохранение*. 2009;1:31-35.



5. Кулеш СД Мозговой инсульт: комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности. Монография. Гродно, РБ; 2012. 204 с.

## REFERENCES

1. Semak AE, Karnatsevich YuS, Borisov AV. Problema mozgovykh insul'tov i puti ee resheniya. *Med Novosti*. 2002;1:3-7. (in Russ.)

2. Kulesh SD, Likhachev SA. Epidemiologiya insul'ta v razlichnykh regionakh mira. *Zdravookhranenie*. 2007;12:16-20. (in Russ.)

3. Likhachev SA, Astapenko AV, Sidorovich EK, Gonchar IA, Anatskaya LN, Belyavskiy NN, Kulesh SD, Chechik NM. Diagnostika i lechenie insul'ta. *Rekomendatsii*. Minsk, RB; 2008. 70 p. (in Russ.)

4. Kulesh SD, Gordeev YaYa, Filina NA, Strunevskiy AV, Kostinevich TM, Kletskova LA, Sukhotskaya MS, Chervonenko BI. Epidemiologiya mozgovogo insul'ta: Rezultaty populyatsionnogo registra Grodno. *Soobshchenie I. Zdravookhranenie*. 2009;1:31-35. (in Russ.)

5. Kulesh SD. Mozgovoy insul't: kompleksnyy analiz regional'nykh epidemiologicheskikh dannykh i sovremennye podkhody k snizheniyu zaboлеваemosti, invalidnosti i smertnosti. *Monografiya*. Grodno, RB; 2012. 204 p. (in Russ.)

Поступила 13.02.2019

УДК 616.89–084:617.546–001.1–071–08

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИХОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ

О. А. Котова

Учреждение

«Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны»  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** изучить эффективность психотерапии у пациентов с последствиями спинальной травмы.

**Материалы и методы.** В исследование включено 113 человек, которые были распределены на две группы: 1а (n = 56) — с курсом психотерапии, 1б (n = 57) — без психотерапии. Для диагностики были применены тест тревожности Тейлора, опросник депрессии Монтгомери-Айсберга (MADRS), опросник алекситимии TAS. Болевые ощущения оценивались по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), опроснику нейропатических болей DN4.

**Результаты.** При сравнительном анализе групп 1а и 1б установлены значимые различия по входным критериям MADRS ( $U = 1105,5$ ,  $Z = 2,82$ ,  $p = 0,005$ ) и Тейлор ( $U = 1105,5$ ,  $Z = 2,82$ ,  $p = 0,005$ ), которые нивелируются после курса психотерапии. Установлены значимые различия при последовательном сравнении результатов тестов ВАШ (1а —  $\chi^2 = 7,35$ ,  $p = 0,025$ ; 1б —  $\chi^2 = 3,63$ ,  $p < 0,016$ ), DN4 (1а —  $Z = 4,23$ ,  $p = 0,00002$ ; 1б —  $Z = 2,75$ ,  $p = 0,006$ ) и TAS (1а —  $\chi^2 = 20,51$ ,  $p < 0,00004$ , 1б —  $\chi^2 = 1,20$ ,  $p < 0,55$ ).

**Заключение.** Анализ полученных результатов в группе пациентов, прошедших психотерапию, показал уменьшение восприятия болевого синдрома, снижение алекситимии, тревоги и депрессии.

**Ключевые слова:** спинальная травма, психотерапия, реабилитация, боль, тревога, депрессия.

**Objective:** to study the effectiveness of psychotherapy in patients with consequences of spinal injury.

**Material and methods.** The research included 113 people, who were divided into two groups: 1a (n = 56) — those who underwent a course of psychotherapy, 1b (n = 57) — those who did not. The Taylor Manifest Anxiety Scale, Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), and Toronto Alexithymia Scale (TAS) were applied for the diagnosis. Painful sensations were evaluated by the Visual Analog Scale (VAS), Questionnaire for Neuropathic Pain (DN4 questionnaire).

**Results.** The comparative analysis of groups 1a and 1b revealed significant differences in the input criteria of the MADRS ( $U = 1105,5$ ,  $Z = 2,82$ ,  $p = 0,005$ ) and the Taylor ( $U = 1105,5$ ,  $Z = 2,82$ ,  $p = 0,005$ ), which were leveled after a course of psychotherapy. Significant differences in the consistent comparison of the VAS test results were also found (1a —  $\chi^2 = 7,35$ ,  $p = 0,025$ ; 1b —  $\chi^2 = 3,63$ ,  $p < 0,016$ ), DN4 (1a —  $Z = 4,23$ ,  $p = 0,00002$ ; 1b —  $Z = 2,75$ ,  $p = 0,006$ ), TAS (1a —  $\chi^2 = 20,51$ ,  $p < 0,00004$ , 1b —  $\chi^2 = 1,20$ ,  $p < 0,55$ ).

**Conclusion.** The analysis of the results obtained in the group of the patients who had undergone psychotherapy, showed lower perception of pain syndrome, decreased alexithymia, anxiety and depression rates.

**Key words:** spinal injury, psychotherapy, rehabilitation, pain, anxiety, depression.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 89-93

The Effectiveness of Psychotherapy in the Rehabilitation of Patients with Consequences of Spinal Injury

O. A. Kotova

### Введение

В настоящее время отмечается все большая интеграция психотерапии в соматическую медицину. В последнее время внимание исследователей все чаще привлекают психологические аспекты различных соматических заболеваний и возможность использования психотерапии при них [1, 2]. Важно отметить, что объ-

ектом интереса становятся не только психосоматические расстройства, но и хронические заболевания, приводящие к инвалидности. Не исключением являются пациенты с повреждением нервной системы.

Болезни периферической и центральной нервной системы являются, как правило, мощными психотравмирующими факторами из-за

резкого ограничения активности, свободы передвижения, болей, изменений в семейных отношениях и профессиональной деятельности [2]. Именно к такой категории заболеваний относится спинальная травма (СТ). В структуре первичной инвалидности в Республике Беларусь 88,9 % пациентов, впервые признанных инвалидами, составили лица с последствиями СТ [3]. Более чем в 80 % случаев СТ отмечена у лиц молодого трудоспособного возраста [2, 4], более половины пострадавших — лица моложе 40 лет [1, 2, 4, 5].

Зачастую эффект восстановительного лечения пациентов оценивается лишь по физическим и функциональным результатам, в то время как он во многом зависит и от степени психологической интеграции пациента в общество и приспособления к новому жизненному стилю. Под психологической адаптацией пациента понимается процесс приспособления пациента к меняющимся условиям среды и/или собственным ограничениям. Понимание того, как именно пациенты приспосабливаются к своим ограничениям, какие факторы позитивно или негативно влияют на этот процесс, является ключом к эффективному восстановительному лечению [1].

Рядом исследователей [1, 2, 5, 6] подчеркивается важность влияния психологических факторов на результаты реабилитации. Реабилитационный период — это хорошее время для максимальной психологической поддержки пациента. Она способствует развитию новых психологических навыков и знаний у лиц с хроническими заболеваниями и инвалидностью для получения максимального здоровья, благополучия, независимости [1, 2, 6], приводит к улучшению настроения, более активной жизнедеятельности и удовлетворенности жизнью, максимально возможному эмоциональному комфорту, способствует реализации реабилитационного потенциала и минимизации психологических нарушений [2].

Именно поэтому психотерапия должна быть включена в реабилитационные программы лечения пациентов со СТ [1, 2]. Важно отметить, что на сегодняшний день при наличии многообразных психотерапевтических методик специфического метода психотерапии пациентов с последствиями СТ не разработано, в доступных научных публикациях раскрыты лишь некоторые аспекты психологической реабилитации пациентов с последствиями СТ. Классически психотерапия данной категории пациентов включает когнитивно-поведенческую терапию, гипнотерапию, групповую терапию [2, 6]. Однако недостатками этих методов является то, что они применялись в работе с гетерогенными группами пациентов из разных гео-

графических регионов, кроме того, не учитывались социо-культуральные особенности не только лиц с последствиями СТ, но и специалистов, специфичность медицинских протоколов диагностики и лечения, в том числе и разные критерии измерения эффективности психотерапии. Таким образом, можно говорить об отсутствии в республике индивидуально разработанных психотерапевтических методик для специфических дисфункциональных установок, возникающих у пациентов с СТ. В связи с этим разработка научно обоснованных методов психотерапевтической коррекции у этой категории пациентов является обоснованной.

#### **Цель исследования**

Изучить эффективность психотерапии у пациентов с последствиями спинальной травмы.

#### **Материалы и методы**

Для оценки результатов коррекции эмоциональных нарушений при реабилитации исследуемые пациенты с последствиями СТ случайным образом были распределены на две группы, которые значимо не различались между собой по возрасту и полу:

1а группа — основная. Пациенты прошли комплексное лечение: медикаментозную (нейро-протекторная, сосудорегулирующая, противовоспалительная, витаминотерапия), физиотерапию, лечебную физкультуру (ЛФК) и психотерапию.

1б группа — контрольная. Пациенты получали только медикаментозное лечение, физиотерапевтические процедуры и ЛФК.

Предлагаемый способ заключался в следующем: перед началом работы врач-психотерапевт проводил беседу, направленную на диагностику психоэмоционального состояния пациента. Она включала сбор и анализ анамнеза, выявление основных реакций и установок, связанных с травмой, заполнение специфических опросников. Затем пациент с помощью врача-психотерапевта формулировал актуальную для себя проблему, врач-психотерапевт рассказывал о сути метода, объяснял цель занятий. После снятия остроты переживаний пациент и специалист совместно выявляли иррациональные установки, связанные с травмой и ее последствиями, и переформулировали их в рациональные. Затем методами арт-терапии исследовали внутренние представления о себе, проводили обсуждение реакций на проекцию, по вербальным и невербальным проявлениям отслеживали изменение тревожных и депрессивных реакций. Для психотерапии болевого синдрома пациента обучали самовнушению с использованием формулы анестезии боли и специфических метафор с учетом нейропатического и/или спастического характера боли. На последней встрече обобщали полученную

информацию и опыт, достигали принятия собственной ответственности за качество жизни с последствиями травмы, формулировали краткосрочные и отдаленные цели. Длительность сессии — 50 мин. при индивидуальной работе и 2,5 ч — при групповой. Общий курс обучения составлял 8 занятий. В завершении врач-психотерапевт проводил оценку изменений в психоэмоциональном статусе пациента путем повторного заполнения специфических опросников.

Терапевтическая эффективность различных способов лечения оценивалась сразу после курса психотерапии и через 9–12 месяцев по изменению структуры жалоб, ощущений боли, динамике показателей психоэмоциональных реакций. Болевые ощущения оценивались по визуально аналоговой шкале боли (ВАШ) [7], опроснику нейропатических болей DN4 [8]. Для диагностики были применены тест тревожности Тейлора [9], опросник депрессии Монтгомери-Айсберга (MADRS) [10], опросник алекситимии TAS [11].

Для сопоставления двух и более независимых групп по количественным признакам, которые не соответствовали закону нормального распределения, использовались критерии Манна-Уитни ( $Z$ ), связь количественных признаков между собой установлена методом ранговой корреляции Спирмена ( $RS$ ), сравнение качественных признаков проводилось критериями  $\chi^2$  и Фишера. Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета прикладных программ «Statistica», 6,1 (StatSoft, Tulsa, USA).

#### Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе групп 1а и 1б установлены значимые различия по входным критериям MADRS ( $U = 1105,5$ ,  $Z = 2,82$ ,  $p = 0,005$ ) и Тейлор ( $U = 1105,5$ ,  $Z = 2,82$ ,  $p = 0,005$ ). По исходным показателям тестов ВАШ, DN4, TAS группы были сопоставимы. При повторном аналогичном исследовании (после курса реабилитации, включавшем психотерапию) различия в группах по тестам MADRS и Тейлор нивелируются, что отражено на рисунке 1.

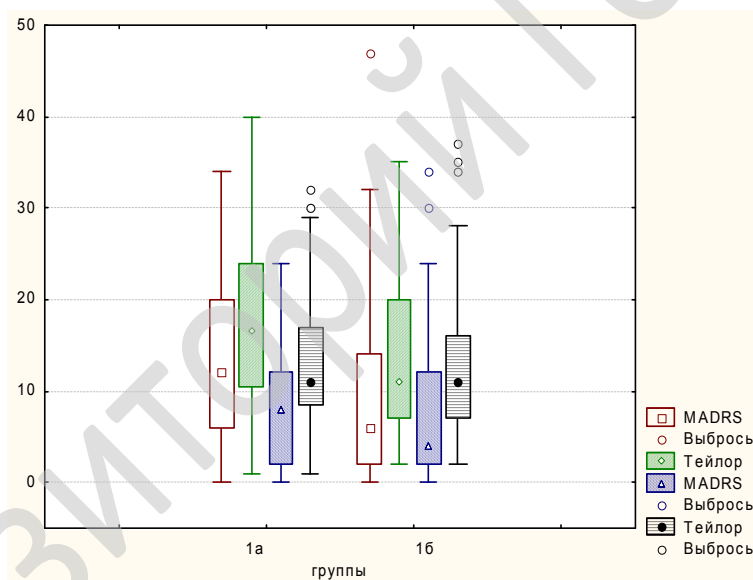


Рисунок 1 — Изменение тревожно-депрессивного спектра после курса реабилитации в группах сравнения

При последовательном сравнении результатов трех тестов ВАШ (до психотерапии, после психотерапии и через 12 месяцев) в двух группах у пациентов, прошедших психотерапию ( $n = 56$ ) и не прошедших психотерапию ( $n = 57$ ), установлены значимые различия. Так, в группе пациентов, не проходивших психотерапию,  $\chi^2 = 7,35$ ,  $p = 0,025$ , в группе пациентов с психотерапией —  $\chi^2 = 3,63$ ,  $p < 0,016$ . Также наблюдалось устойчивое снижение результатов теста ВАШ в трех последовательных тестах у пациентов, прошедших психотерапию, в 21 % случаев, что в 2 раза выше, чем у пациентов, без психотерапии, где устойчивое снижение наблюдалось только в 10 %.

По опроснику нейропатической боли DN4 наблюдалось значимое снижение симптомов после проведения комплекса реабилитационных мероприятий. Так, в группе пациентов, не проходивших психотерапию,  $Z = 2,75$ ,  $p = 0,006$ , в группе пациентов с психотерапией —  $Z = 4,23$ ,  $p = 0,00002$ . Отмечено устойчивое снижение результатов теста у пациентов, прошедших психотерапию, в 40 % случаев, в то время как у пациентов без психотерапии — только в 24,5 %. Однако при повторном исследовании через 12 месяцев значимые различия нивелировались.

Также была установлена связь как тревоги ( $R_s = 0,22$ ,  $p < 0,02$ ), так и депрессии ( $R_s = 0,32$ ,

$p < 0,0005$ ) с ощущением боли. Кроме того, было установлено, что появление болевого синдрома и сопутствующих нейропатических болей значимо усиливают ( $R_s = 0,32$ ,  $p < 0,0004$ ) проявления депрессивных реакций. По результатам психодиагностического тестирования по окончании курса психотерапии, а также при повторном осмотре пациентов через 1 год, было выявлено снижение уровня тревоги и депрессии (по данным шкалы тревоги Тейлора [6] и опросника депрессии MADRS [7]) в сравнении с группой без психотерапии.

При аналогичном последовательном сравнении результатов трех тестирований по TAS [8] в группе пациентов, не проходивших психотерапию, не обнаружено статистически значи-

мых различий ( $\chi^2 = 1,20$ ,  $p < 0,55$ ), в то время как у пациентов, прошедших психотерапию, наблюдались значимые различия последовательных результатов всех этапов тестирования по TAS ( $\chi^2 = 20,51$ ,  $p < 0,00004$ ), что было значимо при сравнении результатов как при повторном исследовании, проводимом после психотерапии ( $Z = 6,16$ ,  $p = 0,0000001$ ), так и при сравнении первого и третьего результатов теста ( $Z = 3,08$ ,  $p = 0,002$ ), чего не было в группе не прошедших психотерапию, что характеризует снижение выраженности алекситимии с помощью психотерапии.

Примеры иррациональных и рациональных установок у пациентов с последствиями спинальной травмы представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Иррациональные и рациональные установки у пациентов с последствиями спинальной травмы

Иррациональные установки	Рациональные установки
«Мне никогда не станет лучше и никогда не смогу ходить»	«Я знаю о своей болезни и буду делать все, чтобы к ней адаптироваться»
«Я не в силах терпеть эту боль»	«Я готов выполнять рекомендации лечащего врача и психотерапевта»
«Когда врач говорит, что я могу адаптироваться к последствиям травмы, то он просто меня успокаивает»	«Я прочту популярную медицинскую литературу о жизни с последствиями травмы позвоночника и буду общаться с такими же людьми, как и я (на форумах, в социальных сетях)»
«Когда люди видят меня на коляске, они «показывают на меня пальцем!»	«Я отличаюсь от других тем, что передвигаюсь на коляске, но это не значит, что я — плохой человек»
«Я никогда не смогу наладить свою жизнь»	«Мое лечение может быть длительным»
«Я обуза для своих близких»	«Я нуждаюсь в помощи и я благодарен моим близким за то, что не оставляют меня одного»
«Я не могу справиться с болезнью, значит, я — пропавший человек»	«Я знаю, что могу быть успешен в работе (учебе, семье, в общении), и я буду справляться с болезнью»

### Заключение

Анализ полученных после лечения результатов в группе пациентов, прошедших психотерапию ( $n = 56$ ), показал уменьшение интенсивности субъективного восприятия болевого синдрома, снижение уровня алекситимии, тревоги и депрессии. Таким образом, применение интегративного подхода, включающего способ психотерапии с комплексом индивидуализированных психотерапевтических методик и специфические реабилитационные мероприятия (медикаментозная терапия, физиотерапия, лечебная физкультура), в реабилитации последствий спинальной травмы эффективно при формировании психоэмоциональных реакций тревоги и депрессии, сопровождающих болевой синдром, и снижают проявления алекситимии.

### ЛИТЕРАТУРА

- Белова АН. Нейрореабилитация: рук. для врачей. Москва, РФ: Антидор; 2003. 734 с.
- Булюбаш ИД, Морозов ИН, Приходько МС. Психологическая реабилитация пациентов с последствиями спинальной травмы: пособие для врачей. Самара, РФ: Бахрах-М; 2011. 272 с.

3. Осипов ЮВ. Мониторинг первичной инвалидности при травмах позвоночника и позвоночно-спинальной травме в Республике Беларусь. *Журн ГрГМУ*. 2012;4(40):61-65.

4. Морозов ИН, Булюбаш ИД, Приходько МС. Диагностика психологических расстройств в промежуточном и позднем периодах спинальной травмы. *Мед-Соц Экспертиза и Реабилитация*. 2008;2:43-45.

5. Кокоткина ЛВ, Цыганков БД, Кочетков АВ, Добровольская ЮВ. Современные подходы к медико-психологической реабилитации больных с травматической болезнью спинного мозга. [Электронный ресурс]. *Обзорные Психиатрии и Мед Психологии им. М. Бехтерева*. . 2008. [Дата обращения: 2011 Сент 10]. Available from: <http://consilium-medicum.com/article/15522>.

6. Krause JS. Factors associated with risk for subsequent injuries after traumatic spinal cord injury [Electronic resource]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004. [Date of access: 2013 Jan 16] Available from: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0003-9993/PIIS0003999304002667>.

7. Jensen M, Moore M, Engel J. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;1(92):146-160.

8. Bouhassira D. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29-36.

9. Taylor JA. A personality scale of manifest anxiety [Electronic resource]. *J of Abnormal & Social Psychology*. 1953. [Data of access: 2012 Nov 22]. Available from: [http://journals.ohiolink.edu/ejc/article.cgi?issn=0096851x&issue=v48i0002&article=285\\_apsoma](http://journals.ohiolink.edu/ejc/article.cgi?issn=0096851x&issue=v48i0002&article=285_apsoma).

10. Montgomery SA. A new depression scale designed to be sensitive to change [Electronic resource]. *Br J Psychiatry*. 1979. [Data of access: 2012 Nov 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/444788>.

11. Терещук ЕИ, Байкова ИА. Алекситимия: учеб. метод. пособие. Минск, РБ: БЕЛМАПО; 2009. 42 с.

#### REFERENCES

1. Belova AN. Nejrereabilitacija: ruk. dlja vrachej. Moskva, RF: Antidor; 2003. 734 p.

2. Bulyubash ID, Morozov IN, Prikhodko MS. Psichologicheskaya reabilitatsiya patsientov s posledstviyami spinal'noy travmy: posobie dlya vrachej. Samara, RF: Bakhrakh-M; 2011. 272 p.

3. Osipov YuV. Monitoring pervichnoy invalidnosti pri travmakh pozvonochnika i pozvonочно-spinal'noy travme v Respublike Belarus'. *Zhurn GrGMU*. 2012;4(40):61-65.

4. Morozov IN, Bulyubash ID, Prikhodko MS. Diagnostika psichologicheskikh rasstroystv v promezhutochnom i pozdnem periodakh spinal'noy travmy. *Med-Sots Ekspertiza i Reabilitatsiya*. 2008;2:43-45.

5. Kokotkina LV, Tsygankov BD, Kochetkov AV, Dobrovolskaya YU.V. Sovremennyye podkhody k mediko-psichologicheskoy reabilitatsii bol'nykh s travmaticheskoy bolezn'yu spinnoy mozga. [Elektronnyy resurs]. *Obozrenie Psichiatrii i Med Psichologii im. M.*

*Bekhtereva*. 2008. [Data obrashcheniya: 2011. Sent 10]. Available from: <http://consilium-medicum.com/article/15522>.

6. Krause JS. Factors associated with risk for subsequent injuries after traumatic spinal cord injury [Electronic resource]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004. [Date of access: 2013 Jan 16] Available from: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0003-9993/PIIS0003999304002667>

7. Jensen M, Moore M, Engel J. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;1(92):146-160.

8. Bouhassira D. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29-36.

9. Taylor JA. A personality scale of manifest anxiety [Electronic resource]. *J of Abnormal & Social Psychology*. 1953. [Data of access: 2012 Nov 22]. Available from: [http://journals.ohiolink.edu/ejc/article.cgi?issn=0096851x&issue=v48i0002&article=285\\_apsoma](http://journals.ohiolink.edu/ejc/article.cgi?issn=0096851x&issue=v48i0002&article=285_apsoma).

10. Montgomery SA. A new depression scale designed to be sensitive to change [Electronic resource]. *Br J Psychiatry*. 1979. [Data of access: 2012 Nov 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/444788>.

11. Tereshchuk EI, Baykova IA. Aleksitimija: ucheb. metod. posobie. Minsk, RB: BELMAPO; 2009. 42 p.

Поступила 01.03.2019

УДК 579.67.083.1:614.3

## ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ СРЕДЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОКРУЖЕНИЯ ОБЪЕКТОВ ПИТАНИЯ

О. В. Тонко, Н. Д. Коломиец, О. Н. Ханенко

Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Цель:** разработать и внедрить мониторинг устойчивости микробиоты не только к антибиотикам, но и антисептикам и дезинфектантам.

**Материалы и методы.** Всего исследовано 159 объектов среды технологического окружения пищеблоков. Использована быстрая и удобная методика испытания чувствительности-устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам. Основным дискретным параметром, устанавливаемым с помощью разработанной методики, является величина минимальной бактерицидной концентрации дезинфектанта (МБК). На основании сопоставления величины МБК препарата для конкретной культуры за фиксированный промежуток времени с наименьшей концентрацией, рекомендованной для практической дезинфекции, культуры дифференцируются на чувствительные и устойчивые.

**Результаты.** Установлено, что на объектах с высокой и средней степенью риска достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) определяется высокая микробная нагрузка на поверхностях, чем на объектах с низким уровнем риска. Значимым фактором риска микробной контаминации пищи и готовых блюд из среды технологического окружения является немотивированное поведение персонала, что подтверждается неудовлетворительными результатами смывов с рук и спецодежды — 9 ( $50 \pm 12,1$  %) и 6 ( $33,3 \pm 11,4$  %) соответственно. Основными микроорганизмами среды технологического окружения пищеблоков являются *E. cloacae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. saprophyticus*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *C. freundii*. Среди изученных выборок стафилококков, энтерококков и энтеробактерий наряду с устойчивостью к антибиотикам выявлена устойчивость к рабочим концентрациям дезинфектантов. Наиболее устойчивыми культурами к используемым антисептикам и дезинфектантам оказались *E. cloacae*, *K. oxytoca* и *C. freundii*.

**Заключение.** Часто в детских организованных коллективах реализуется пищевой путь передачи инфекции, связанный с нарушением технологии приготовления и условий хранения приготовленных блюд. Требуется действенный микробиологический контроль окружающей среды, из которой микроорганизмы могут попасть в пищу.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, среда технологического окружения, устойчивость, дезинфектанты, микробная нагрузка, степень риска.

**Objective:** to develop and implement monitoring of the sustainability of the microbiota not only to antibiotics, but also to antiseptics and disinfectants.

**Material and methods.** A total of 159 objects of the environment of the technological surroundings of kitchens were investigated. Quick and convenient methods of testing the sensitivity-sustainability of microorganisms to disinfectants were used. The basic discrete parameter set by the developed method is the value of the minimum bactericidal concentration of disinfectants (MBC). On the basis of the comparison of the MBC values of drugs for a partic-

ular culture with the lowest concentration recommended for practical disinfection over a fixed period of time, cultures are differentiated into clinically sensitive and resistant.

**Results.** It has been established that the objects with high and medium risk levels significantly more often revealed high microbial loads on their surfaces ( $P < 0.01$ ) than those with low risk levels. The significant risk factor for the microbial contamination of food and ready-to-eat meals from the environment of the technological surroundings is the unmotivated behavior of staff, which is proved by the poor results of the swabs from hands and clothing - 9 ( $50 \pm 12.1\%$ ) and 6 ( $33.3 \pm 11.4\%$ ), respectively. The main microorganisms of the environment of the technological surroundings are *E. cloacae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. saprophyticus*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *C. freundii*. Among the samples of *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. and *Enterobacteriaceae*, along with antibiotic resistance the study revealed the resistance to the working concentrations of disinfectants. The most resistant cultures to the applied antiseptic and disinfectants are *E. cloacae*, *K. oxytoca* and *C. freundii*.

**Conclusion.** Transmission of infection through eating is common in children's organized groups, which is related to the violations of food preparation techniques and the conditions of storage of ready-to-eat meals. Thus, effective microbiological control of the environment from which microorganisms can get into food is required.

**Key words:** microorganisms, environment of technological surroundings, resistance, disinfectants, microbial load, risk level.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 93-99**

**The Description of Microbial Contamination of the Environment of the Technological Surroundings of Food Objects**

**O. V. Tonko, N. D. Kolomiets, O. N. Khanenko**

### **Введение**

В течение последних нескольких десятилетий заболеваемость болезнями пищевого происхождения возросла во многих странах мира. Безопасность пищевых продуктов представляет проблему общественного здравоохранения, значение которой продолжает расти. Существует ряд причин, по которым данная негативная тенденция усугубляется: адаптация и усиление патогенности отдельных микроорганизмов в окружающей среде; изменения в системах производства пищевых продуктов, включая новые методы кормления сельскохозяйственных животных и рыбы, изменения в агрономических процессах, рост объемов в международной торговле; увеличение численности уязвимых групп населения; международный туризм; изменения в образе жизни и организации питания человека и в демографической ситуации в целом [1].

Острые кишечные инфекции у детей по-прежнему являются актуальной клинической проблемой как во всем мире, так и в Республике Беларусь. Согласно данным экспертов ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется от 68,4 до 275 млн. случаев диарейных заболеваний. Они занимают третье место в структуре причин смерти детей младше 5 лет во всем мире после перинатальной патологии и заболеваний респираторного тракта. Основными задачами при осуществлении питания детей и подростков в организованных коллективах является обеспечение питанием, имеющим гарантированное качество и безопасность, способствующим профилактике среди детей инфекционных и неинфекционных заболеваний, связанных с фактором питания. Среди предъявляемых к качеству продуктов питания требований одним из основных является отсутствие в них опасных микроорганизмов.

Разумеется, достигнуть нулевого уровня по этому показателю не представляется возможным даже при использовании самых совершенных методов подготовки продуктов. Поэтому желаемой целью является получение продуктов питания с наиболее низким уровнем количества содержащихся в них патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Для того, чтобы снизить время и количество стадий обработки пищевых продуктов, а также добиться более длительных периодов хранения и транспортировки продуктов питания на более дальние расстояния, прежде чем они достигнут своего потребителя, необходима разработка совершенно новых подходов для контроля безопасности продуктов. Классические подходы к микробиологическому контролю качества пищевых продуктов основываются исключительно на рутинных определениях микроорганизмов как в исходном сыром материале, так и в конечных продуктах. Однако часто в детских организованных коллективах реализуется пищевой путь передачи инфекции, связанный с нарушением технологии приготовления и условий хранения приготовленных блюд. В этих условиях требуется действенный микробиологический контроль окружающей среды, из которой микроорганизмы могут попасть в пищу [2].

Необходимость поддерживать поверхности, контактирующие с продовольствием, в надлежащем гигиеническом состоянии имеет очевидное значение. Однако в настоящее время в центре внимания вопросов, посвященных гигиене в пищевой промышленности, является увеличение использования химической дезинфекции и опасения, что это приведет к селективному отбору и будет способствовать появлению резистентных к антисептикам и дезинфектантам микроорганизмов. Установлено наличие устой-

чивости к четвертичным аммониевым соединениям у листерий (10 %), бактерий рода стафилококков (13 %) и *Pseudomonas spp.* (30 %), меньше — для молочнокислых бактерий (1,5 %) и колиформных бактерий (1 %), изолированных из продуктов питания и объектов технологического окружения в пищевой промышленности [3, 4]. Чувствительность-устойчивость микрофлоры к применяемым дезинфектантам в настоящее время может рассматриваться как один из основных факторов, влияющих на качество дезинфекционных мероприятий. Способность микроорганизмов адаптироваться к воздействию неблагоприятных факторов, в том числе применяемых дезинфицирующих средств обуславливает возможность формирования устойчивых штаммов. Рядом авторов подчеркивается необходимость разработки и широкого внедрения мониторинга устойчивости микрофлоры не только к антибиотикам, но и антисептикам и дезинфектантам [5].

#### **Цель исследования**

Изучить распространение микроорганизмов на объектах внешней среды предприятий общественного питания с оценкой уровней микробиологической нагрузки для различных поверхностей и их устойчивости к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам для научного обоснования системы по совершенствованию организации питания в детских дошкольных учреждениях, школах, акушерских и детских онкогематологических стационарах в современных условиях.

#### **Материалы и методы**

Объектами исследования были выбраны пищеблоки в детских садах (ДДУ), школах, учреждениях здравоохранения (УЗ). Смывы с поверхностей оборудования, инвентаря, посуды, вспомогательных средств на разных стадиях и этапах производства, раздачи и хранения готовой продукции проводили в соответствии со стандартом ISO 18593:2012 «Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Горизонтальные методы отбора проб с поверхностей с помощью контактных чашек и тампонов на аппликаторах». В работе использовали традиционные питательные среды (Мак Конки, солевой бульон, мясо-пептонный агар, желточно-солевой агар, энтерококк агар, среда Эндо и др.), а также подложки «RIDA@COUNT», в соответствии с инструкцией по применению [6]. Видовую идентификацию культур микроорганизмов осуществляли по общепринятым методикам, применяемым в микробиологических лабораториях. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам проводилось двумя методами: диско-диффузионным, на среде Мюллер-Хинтон агар и с использованием автоматического микро-

биологического анализатора VITEK-2 Compact (Bio Merieux, Франция).

Широкому внедрению мониторинга устойчивости бактерий к антисептикам и дезинфектантам препятствует трудоемкость разрешенных методик. Нами использована быстрая и удобная методика испытания чувствительности-устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам. Основным дискретным параметром, устанавливаемым с помощью разработанной методики, является величина минимальной бактерицидной концентрации дезинфектанта (МБК). На основании сопоставления величины МБК препарата для конкретной культуры за фиксированный промежуток времени с наименьшей концентрацией, рекомендованной для практической дезинфекции, культуры дифференцируются на чувствительные и устойчивые. К чувствительным относят культуры, погибающие при воздействии концентрации препарата, равной или меньшей его минимальной рабочей концентрации в течение наименьшей из рекомендуемых экспозиций, к устойчивым — не погибающие при таких условиях [7].

Статистическая обработка цифрового материала с целью определения удельного веса и структуры первичных данных с достоверностью  $p < 0,05$  проводилась с использованием программы EPI INFO.

#### **Результаты и обсуждение**

Для определения уровней микробной контаминации среды технологического окружения пищевых объектов проведено обследование пищеблоков следующих объектов:

— школа № 1, построена по типовому проекту в 1964 году. Пищеблок школы состоит из основного совмещенного помещения, предназначенного для подготовки сырой продукции, приготовления (варочные поверхности), разделки и раскладки готовой продукции, цеха хранения и подготовки сырых овощей, мочной столовой посуды, в которой выделено место для хранения моющих и дезинфицирующих средств, кладовая, раздевалка и туалет для персонала, столовая на 160 посадочных мест;

— школы № 2 и № 3, построены по типовому проекту в 2004 году. Проектная вместимость — 930 учащихся. Набор помещений пищеблока соответствует современным требованиям: мясной цех, овощной цех, цех сыпучих продуктов, холодный и горячий цех с котломочной, хлебобрезка и посудомоечная, два обеденных зала, бельевая, 3 подсобных помещения, гардероб с душевой и санузел с комнатой гигиены. Поточность при расстановке оборудования соблюдается;

— детское дошкольное учреждение: ясли-сад с группой недельного пребывания (ДДУ), построено в 1992 году по типовому проекту с



бассейном, рассчитано на 330 мест. Пищеблок имеет следующий набор помещений: варочный зал, овощной цех, кладовая для овощей, кладовая для сыпучих продуктов, помещение для мытья кухонной посуды. Все технологическое оборудование установлено в соответствии с проектом. Поточность соблюдается;

— детская больница (ДБ), располагает достаточным количеством помещений пищеблока и оборудования, позволяющих соблюдать технологический и санитарно-гигиенический режимы;

— раздаточные родильного дома (РД), где осуществляется только подготовка к раздаче и непосредственно раздача пищи.

Санитарно-техническое состояние всех пищеблоков и раздаточных на момент обследования охарактеризовано как удовлетворительное. Моющие и дезинфицирующие средства имелись в достаточном количестве.

Для санитарно-гигиенической и эпидемиологической характеристики пищеблоков вышеперечисленных учреждений на основании данных о размещении (соответствие требованиям санитарных норм и правил), оснащении, типе питания (полный цикл приготовления пищи или только разогрев), по степени возможного риска возникновения пищевого отравления обследованные объекты были предварительно разделены по категориям ве-

роятности реализации риска. В соответствии с разработанной оценочной шкалой обследованные пищеблока были квалифицированы по категориям риска следующим образом: низкий — ДБ, РД, школы № 2 и № 3; средний — ДДУ; высокий — школа № 1.

Всего исследовано 159 объектов среды технологического окружения пищеблоков: поверхности технологического оборудования, инвентарь, кухонная и столовая посуда, вспомогательные средства на разных стадиях и этапах производства, раздачи и хранения готовой продукции.

Уровни микробной нагрузки в чистых помещениях во время работы, на оборудовании и посуде оценивались по шкале ISO с модификацией, предложенной нами: < 2 КОЕ/см<sup>2</sup> — отлично; 2 — 99 КОЕ/см<sup>2</sup> — хорошо; ≥ 100 КОЕ/см<sup>2</sup> — плохо.

При анализе данных установлено, что в школе № 1 с высоким риском микробной контаминации было достоверно наибольшее число поверхностей с оценкой «плохо» — 9 из 19 (47,4 ± 11,8 %; p < 0,01). Такими поверхностями являлись подносы, посуда кухни для горячего, стеллажи для чистой посуды, стол подготовки сырой мясной продукции, вентили кранов в «грязной» зоне, полотенце для рук, спецодежда, руки работника после гигиенической обработки (таблица 1).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика микробной нагрузки на объектах с различными категориями риска

Характеристика микробной нагрузки в смывах на объекте	Объект питания	Число проб на объекте	Сравнение объектов по числу проб с одинаковым уровнем микробной нагрузки на поверхность (результат при p < 0,01)	
Плохо	Школа 1	47,5 ± 11,8 % *	Школа 1 / ДДУ	2,9 ± 16,8 % **
Плохо	Дду	44,4 ± 12,0 % *		
Плохо	Школа 2	5,2 ± 5,2 % **	Школа 1 / Школа 2	42,1 ± 12,9 % *
Плохо	Школа 3	16,7 ± 9,0 % **	Школа 1 / Школа 3	30,7 ± 14,8 % *
Хорошо	Школа 1	42,1 ± 11,6 % *	Школа 1 / ДДУ	13,5 ± 16,8 % **
Хорошо	Дду	55,5 ± 12,0 % *		
Хорошо	Школа 2	36,8 ± 11,3 / % *	Школа 1 / Школа 2	5,3 ± 16,3 % **
Ххорошо	Школа 3	63,1 ± 11,3 % *	Школа 1 / Школа 3	21,1 ± 16,3 % **
Хорошо	Дб	33,3 ± 11,4 % *	Школа 1 / ДБ	6,8 ± 16,7 % **
Хорошо	Рд	25,0 ± 13,1 % **	Школа 1 / РБ	17,1 ± 17,5 % **
Отлично	Школа 1	10,5 ± 7,2 % **	Школа 1 / Школа 2	42,1 ± 13,8 % *
Отлично	Школа 2	52,6 ± 11,7 % *		
Отлично	Школа 3	21,5 ± 9,6 % *	Школа 1 / Школа 3	10,5 ± 12,0 % **
Отлично	Дб	66,7 ± 11,4 % *	Школа 1 / ДБ	56,1 ± 13,5 % *
Отлично	Рд	75,0 ± 13,0 % *	Школа 1 / РБ	64,5 ± 14,9 % *

\* — достоверно; \*\* — недостоверно.

Результаты с оценкой «отлично» в школе № 1 были получены только в 3 случаях (10,5 ± 7,2 %) — при исследовании разделочных ножей, ломтерезки для готовой продукции и протирочной машины для приготовления пюре из

картофеля. Восемь образцов (42,1 ± 11,6 %), преимущественно столовой посуды, получили оценку «хорошо». В ДДУ из исследованных 18 образцов превалировало число образцов с оценкой «хорошо»; 8 (44,4 ± 12,0 %) смывов:

полотенце для рук, спецодежда, руки работника после гигиенической обработки, вентили кранов в «грязной» зоне, вентили кранов в «чистой» зоне, обеденные столы, посуда кухни для горячего, стены на уровне стола подготовки сырой мясной продукции — имели микробную нагрузку более 100 КОЕ /см<sup>2</sup>, что соответствовало оценке «плохо». В школах № 2 и № 3 результаты исследования смывов с поверхностей были значительно лучше. Оценку «плохо» получил только 1 (5,3 ± 5,3 %) смыв с вентиля кранов в «грязной» зоне (школа №2) и 3 (15,7 ± 8,6 %) смыва: со стола подготовки сырой мясной продукции, вентилей кранов в «грязной» зоне, рук работника после гигиенической обработки — в школе № 3. Число проб с оценкой «хорошо» составило 7 (36,8 ± 11,3 %) и 12 (63,1 ± 11,3 %), с оценкой «отлично» — 11 (57,9 ± 11,6 %) и 4 (21,5 ± 9,6 %) соответственно в школах № 2 и № 3.

При анализе результатов исследования смывов из пищеблоков детских медицинских учреждений «плохих» проб не выявлено. В детской больнице число смывов, оцененных на «отлично», составило 12 (66,7 ± 11,4 %), «хорошо» — 6 (33,3 ± 11,4 %), в буфетной роддома — 9 (75,0 ± 13,0 %) и 3 (25,0 ± 13,1 %) соответственно. В итоге на объектах с высокой и средней степенью риска высокую микробную нагрузку имели 47,4 ± 11,8 и 44,4 ± 12,0 % поверхностей соответственно. Обращает на себя внимание, что из 18 смывов, взятых с рук работников пищеблоков после гигиенической обработки, 9 имели оценку «плохо», что составило 50 ± 12,1 %. Спецодежда работников пищеблоков, на объектах с «высоким» и «средним» уровнями риска была оценена как «плохо» у 6 (33,3 ± 11,4 %) из 18 человек. Такие же неудовлетворительные результаты были получены при исследовании вентилей кранов в «чистой» зоне ДДУ. Поверхности 4 объектов с низкой степенью риска также имели различия по микробной нагрузке. Школы № 2 и № 3, построенные в один год и имеющие одинаковые санитарно-гигиенические условия, отличались не только по характеристике микробной нагрузки на поверхность, но и по обучению работников гигиеническим навыкам (смывы с рук). При санитарно-гигиеническом обследовании на пищеблоке школы № 3 были выявлены нарушения санитарно-эпидемиологического режима. Кроме школ № 2 и № 3 к объектам с низким уровнем риска были отнесены пищеблок детской больницы и буфетная родильного дома. В этом случае большинство поверхностей имели оценку «отлично», а поверхностей с оценкой «плохо» не было определено ни при одном смыве.

Все вышеизложенное позволяет сделать заключение, что важная роль в обеспечении микробиологической безопасности на пи-

щеблоках принадлежит его сотрудникам, особенно при отсутствии надлежащих санитарно-гигиенических условий. На основании полученных в этих исследованиях данных и предыдущих этапов наших работ проведен анализ микробной нагрузки и технологических процессов с целью установления контрольных точек и критических контрольных точек. Установлено, что к контрольным точкам могут быть отнесены процессы, связанные с подготовкой продукции с последующей термической обработкой, поверхности и предметы, предназначенные для этих целей. Все процессы и предметы, поверхности, с которыми соприкасаются продукты/блюда, не требующие термической обработки, должны выполняться в соответствии с технологическими документами и контролироваться с помощью периодического микробиологического контроля в соответствии с программой производственного контроля. К критическим контрольным точкам отнесены температурные режимы, соблюдение которых препятствует росту микроорганизмов или уничтожает их. Дополнительным существенным фактором риска микробной контаминации пищи/готовых блюд является немотивированное поведение персонала.

При исследовании объектов среды технологического окружения пищеблоков выделено 150 штаммов микроорганизмов из смывов с поверхностей оборудования, инвентаря, посуды, вспомогательных средств. Оценена их родовая и видовая структура.

Структуру составили 79 штаммов грамположительных микроорганизмов (52,7 ± 4,1 %) и 71 — грамотрицательных (47,3 ± 4,1 %) (таблица 2).

Основными микроорганизмами, выделенными из среды технологического окружения пищеблоков, были *E. cloacae* (20,7 ± 3,3 %), *S. aureus* (14,7 ± 2,9 %), *S. epidermidis* (13,3 ± 2,8 %), *E. faecalis* (8,7 ± 2,3 %), *S. saprophyticus* (8,0 ± 2,2 %), *K. oxytoca* (8,7 ± 2,3 %), *E. coli* (7,3 ± 2,1 %), *C. freundii* (6,0 ± 1,8 %). Такие виды бактерий, как *E. faecium*, *C. diversus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* были изолированы с частотой от 5 % и менее.

Однако частота выделения микроорганизмов из объектов среды технологического окружения пищеблоков различных типов учреждений имела свои особенности. Так, основными микроорганизмами, выделенными из внешней среды пищеблоков школ, являлись грамположительные микроорганизмы (58,8 ± 5,3 %), представленные различными видами стафилококков и энтерококков, в то время как из внешней среды пищеблока детского дошкольного учреждения — ясли-сад с группой недельного пребывания в 31,4 ± 27,8 % случаев

выделялись штаммы *E. cloacae* и еще в  $40,0 \pm 8,3$  % случаев — другие виды грамотрицательных палочек ( $p < 0,05$ ). Распределение штаммов микроорганизмов, выделенных из объектов пищеблоков учреждений здравоохранения, также имело свои особенности:  $63,3 \pm 8,8$  %

штаммов были представлены стафилококками, половину из которых составляли *S. epidermidis*, энтерококки не были обнаружены, а из обнаруженных энтеробактерий  $45,5 \pm 15,0$  % приходилось на *E. cloacae* и  $36,4 \pm 14,5$  % — на *K. oxytoca* ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 — Структура микроорганизмов, выделенных из объектов внешней среды пищеблоков

Вид микроорганизмов	Частота выделения микроорганизмов из объектов внешней среды пищеблоков							
	школ		ДДУ		УЗ		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>E. faecalis</i>	12	14,1	1	2,9	—	—	13	8,7
<i>E. faecium</i>	8	9,4	—	—	—	—	8	5,3
<i>Enterococcus spp.</i>	—	—	4	11,4	—	—	4	2,7
<i>S. epidermidis</i>	10	11,8	—	—	10	33,3	20	13,3
<i>S. saprophyticus</i>	5	5,9	—	—	7	23,3	12	8,0
<i>S. aureus</i>	15	17,6	5	14,3	2	6,7	22	14,7
<i>E. cloacae</i>	15	17,6	11	31,4	5	16,7	31	20,7
<i>C. freundii</i>	7	8,2	2	5,7	—	—	9	6,0
<i>C. diversus</i>	4	4,7	—	—	—	—	4	2,7
<i>K. oxytoca</i>	5	5,9	4	11,4	4	13,3	13	8,7
<i>K. pneumoniae</i>	—	—	1	—	1	3,3	2	1,3
<i>E. coli</i>	3	3,5	7	20	1	3,3	11	7,3
<i>P. aeruginosa</i>	1	1,2	—	—	—	—	1	0,7
Всего выделено микроорганизмов	85	100 %	35	100 %	30	100 %	150	100 %

С целью эпидемиологического надзора и оценки профиля циркулирующих штаммов на поверхностях пищевых объектов нами проведено исследование устойчивости выделенных штаммов бактерий к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам. При анализе резистентности стафилококков к антимикробным препаратам установлено, что  $86,4 \pm 7,3$  % штаммов оказались устойчивы к пенициллину и оксациллину,  $45,5 \pm 10,6$  % — к эритромицину,  $18,2 \pm 8,2$  % — к цефазолину,  $4,5 \pm 4,4$  % — к ампициллину/клавуланату. Выявлено 2 штамма, устойчивых к ванкомицину. К рабочим концентрациям антисептиков и дезинфектантов также выявлены устойчивые штаммы стафилококков:  $24,5 \pm 6,1$  % — к дезинфектанту, содержащему четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) и альдегид,  $7,8 \pm 3,8$  % — к дезинфектанту, содержащему гуанидинпроизводные,  $15,6 \pm 5,4$  % — к дезинфектанту, содержащему ЧАС + гуанидин.

При оценке резистентности отдельных видов стафилококков к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам не было выявлено достоверных отличий ( $p > 0,05$ ).

Резистентность энтерококков к ампициллину составила  $36,0 \pm 9,6$  %, к гентамицину —  $40,0 \pm 9,8$  %, к амоксициллину/клавуланату —  $20,0 \pm 8,0$  %. Не было выявлено штаммов энтерококков, устойчивых к ванкомицину и линезолиду.

Обнаружено  $12,0 \pm 6,5$  % устойчивых штаммов энтерококков к рабочим концентрациям

дезинфектанта, содержащего ЧАСы и альдегид,  $16,0 \pm 7,3$  % устойчивых штаммов к дезинфектанту, содержащему гуанидин, и  $12,5 \pm 6,8$  % — к дезинфектанту, содержащему ЧАС + гуанидин.

Нами были изучены профили резистентности к антибиотикам, дезинфектантам и антисептикам выделенных штаммов энтеробактерий (таблица 3).

При анализе резистентности энтеробактерий к антимикробным препаратам установлено, что  $82,9 \pm 5,9$  % штаммов устойчивы к ампициллину,  $78,0 \pm 6,5$  % — к цефазолину,  $90,2 \pm 4,6$  % — к цефалотину. Не обнаружено устойчивых штаммов к амикацину, гентамицину, ципрофлоксацину.

При определении устойчивости к рабочим концентрациям антисептиков и дезинфектантов выявлено от  $12,9 \pm 6,0$  % устойчивых штаммов (*E. cloacae*) до  $38,5 \pm 13,5$  % (*K. oxytoca*) к дезинфектанту, содержащему ЧАСы и альдегид, от  $17,9 \pm 7,2$  % устойчивых штаммов (*E. cloacae*) до  $62,5 \pm 17,1$  % (*C. freundii*) — к дезинфектанту, содержащему ЧАС + гуанидин, от  $23,8 \pm 9,3$  % (*E. cloacae*) до  $33,3 \pm 15,7$  % (*C. freundii*) устойчивых штаммов к дезинфектанту, содержащему гуанидин.

При оценке устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам из объектов среды технологического окружения пищеблоков различных типов учреждений не было выявлено значимых достоверных отличий в их характеристиках ( $p >$

0,05), что позволяет в дальнейшем разрабатывать единые требования к проведению мониторинга микроорганизмов на объектах внеш-

ней среды предприятий общественного питания с оценкой их устойчивости к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам.

Таблица 3 — Устойчивость к антимикробным препаратам энтеробактерий, выделенных из объектов внешней среды пищеблоков

Вид микроорганизмов (число штаммов)	Устойчивость бактерий (%) к:						
	амп	цеф	цфт	Г 1 % 30 мин.	А 1 % 30 мин.	И 1 % 30 мин.	Д 0,5 % 30 мин.
<i>E. cloacae</i> (n = 31)	84,2 ± 8,4	89,5 ± 7,0	94,7 ± 5,1	12,9 ± 6,0	0	23,8 ± 9,3	17,9 ± 7,2
<i>C. freundii</i> (n = 9)	100	100	100	22,2 ± 13,9	100	33,3 ± 15,7	62,5 ± 17,1
<i>C. diversus</i> (n = 4)	33,3 ± 27,2	33,3 ± 27,2	33,3 ± 27,2	0	—	0	0
<i>K. oxytoca</i> (n = 13)	83,3 ± 15,2	83,3 ± 15,2	100	38,5 ± 13,5	—	0	23,1 ± 11,7
<i>E. coli</i> (n = 11)	88,9 ± 10,5	66,7 ± 15,7	88,9 ± 10,5	30,0 ± 14,5	0	0	28,6 ± 17,1
<i>K. pneumoniae</i> (n = 2)	100	50	100	—	—	0	0
Всего (n = 70)	82,9 ± 5,9	78,0 ± 6,5	90,2 ± 4,6	20,9 ± 5,0	12,5 ± 11,7	18,2 ± 5,8	19,6 ± 5,3

Примечание: амп — ампициллин; цеф — цефазолин; цфт — цефалотин; Г — ЧАС + альдегид; А — ЧАС; И — гуанидинпроизводные, Д — ЧАС+ гуанидин.

### Заключение

Установлено, что на объектах с высокой и средней степенью риска достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) определяется высокая микробная нагрузка на поверхностях среды технологического окружения, чем на объектах с низким уровнем риска. Значимым фактором риска микробной контаминации пищи и готовых блюд из среды технологического окружения является немотивированное поведение персонала, что подтверждается неудовлетворительными результатами смывов с рук и спецодежды. Установлено, что к контрольным точкам могут быть отнесены процессы, связанные с подготовкой продукции с последующей термической обработкой, а также поверхности и предметы, предназначенные для этих целей. Определено, что основными микроорганизмами среды технологического окружения пищеблоков являются *E. cloacae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. saprophyticus*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *C. freundii*, имеющие особенности распространения на объектах в зависимости от типа учреждений. Среди изученных выборок стафилококков, энтерококков и энтеробактерий наряду с устойчивостью к антибиотикам выявлена устойчивость к рабочим концентрациям дезинфектантов. Наиболее устойчивыми культурами к используемым антимикробным препаратам оказались *E. cloacae*, *K. oxytoca* и *C. freundii*.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Безопасность пищевых продуктов. Всемирная организация здравоохранения. 63 сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Доклад секретариата: ВОЗ; 2010. Режим доступа: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_11-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_11-ru.pdf)

2. Джей ДМ, Лёсснер МД, Гольден ДА. Современная пищевая микробиология. Пер. 7-го англ. изд. Москва, РФ: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012.

3. Langsrud S, Sidhu M, Heir E, Holck A. Bacterial disinfectant resistance - a challenge for the food industry. *International Biodeterioration and Biodegradation*. 2003;51(4):283-90.

4. Lelieveld HLM, Mostert MA, Holah JT. Handbook of Hygiene Control in the Food Industry. Cambridge, England: CRC Press; 2005.

5. Шкарин ВВ, Разгулин СА, Ковалишена ОВ, Благодравова АС, Башкатова ЛА, Княгина ОН. и др. Организационно-функциональная модель мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам на региональном уровне. *Дезинфекционное Дело*. 2011;2:14-7.

6. Коломиец НД, Тонко ОВ, Левшина НН, Волохович ОВ. Оптимизированные методы количественного выявления санитарно-показательных и патогенных микроорганизмов. Инструкция по применению, № 074-0210. Минск, РБ: БелМАПО; 2010.

7. Тонко ОВ, Коломиец НД, Ханенко ОН, Гудкова ЕИ, Шмелева НД, Скороход ГА, Соколов АЮ. Микробиологический контроль среды технологического окружения различных форм объектов питания. *Мед Панорама*. 2013;4:52-56.

### REFERENCES

1. Food safety. World Health Organization. 63 World Health Assembly. Report by the Secretariat: WHO; 2010. Available at: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_11-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_11-ru.pdf) (in Russ.)

2. Jay D, Lessner MD, Golden DA. Modern food microbiology. Transl. from the English language 7th edition. M. BINOM. *Laboratoriya Znaniy*, 2012.

3. Langsrud S, Sidhu M, Heir E, Holck A. Bacterial disinfectant resistance - a challenge for the food industry. *International Biodeterioration and Biodegradation*. 2003, 51(4):283-90.

4. Lelieveld HLM, Mostert MA, Holah JT. Handbook of Hygiene Control in the Food Industry. Cambridge, England: CRC Press; 2005.

5. Shkarin VV, Razgulin SA, Kovalishena OV, Blagoravova AS, Bashkatova LA, Knyagina ON. at all. Organizational and functional model for monitoring of resistance to disinfectants at the regional level. *Disinfect Business*. 2011,2:14-7. (in Russ.)

6. Kolomiets ND, Tonko OV, Levshina NN, Volohovich OV. Optimized methods for the quantitative detection of sanitary-indicative and pathogens microorganisms. Instructions for use, № 074-0210; Minsk, Belarusian Medical Academy of postgraduate education, 2010. (in Russ.)

7. Tonko OV, Kolomiets ND, Khanenko ON, Gudkova EI, Shmeleva ND, Skorokhod GA, Sokolov AY. Microbiological control environment technological of various forms of food objects. *Medical Panorama*, 2013;4:52-56. (in Russ.)

Поступила 01.03.2019

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.33-006.6

### БЕССИМПТОМНОЕ ТЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА

С. А. Шут<sup>1</sup>, Э. Н. Платошкин<sup>1</sup>, А. Ю. Дорогокупец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь,

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельский областной клинический кардиологический центр»

г. Гомель, Республика Беларусь

Рак желудка является одним из наиболее распространенных новообразований в мире. В Республике Беларусь отмечается высокая заболеваемость и смертность от данной патологии. Это зачастую связано с поздней диагностикой заболевания ввиду отсутствия клинических проявлений. Рецидивирующие тромбоэмболии ветвей легочной артерии могут быть единственным клиническим проявлением при злокачественных новообразованиях. Это диктует необходимость проведения онкопоиска при неустановленном источнике тромбоза.

**Ключевые слова:** рак желудка, течение заболевания, осложнения, тромбоэмболия легочной артерии.

Gastric cancer is one of the most common neoplasms in the world. The morbidity and mortality rates of this pathology in the Republic of Belarus are high. This is often associated with late case detection due to the absence of clinical manifestations. Recurrent thromboembolism of the pulmonary artery branches may be the only clinical manifestation in patients with malignant tumors. This necessitates cancer screening on patients with thrombosis of unknown etiology.

**Key words:** gastric cancer, course of disease, complications, pulmonary embolism.

*Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 100-103

*The Symptom-Free Course of Gastric Cancer*

S. A. Shut, E. N. Platoshkin, A. Yu. Dorogokupets

#### **Введение**

Рак желудка в настоящее время является одним из наиболее распространенных новообразований. Имеются значительные различия в заболеваемости данной патологией в различных странах мира. Высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в Японии, Китае, Республике Беларусь, России, Эстонии, Латвии, Новой Зеландии. У 25 % пациентов заболевание выявляется в возрасте от 40 до 50 лет [1]. По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь за 2015–2016 гг., в стране отмечен рост заболеваемости раком желудка (29,1 и 29,9 случая на 100 тыс. населения соответственно) и смертности (18,6 и 19,0 случая на 100 тыс. населения соответственно). В 2015 г. наибольший уровень смертности от данной патологии наблюдался в Витебской области (21,6 случая на 100 тыс. населения), а в 2016 г. — в Гомельской области (22,9 случая на 100 тыс. населения), в этой области отмечен также наибольший прирост смертности (19,0 случая на 100 тыс. населения в 2015 г. и 22,9 — в 2016 г.) [2, 3]. Высокая смертность пациентов с раком желудка связана с поздней диагностикой заболевания. Запущенные случаи новообразований

являются нередкими ввиду особенностей их морфологии, локализации, клинических проявлений, приема лекарств. К малосимптомным формам рака желудка относят перстневидноклеточный рак, инфильтративные формы роста опухоли, которые редко манифестируют до прорастания в соседние структуры, метастазирования или развития осложнений. Наиболее часто рак желудка метастазирует в печень (38–54 %), реже — в легкие (2–22 %), надпочечники (5–15 %) [1]. Осложнениями злокачественных новообразований довольно часто является хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с развитием тромбозов вен и артерий, а также тромбоэмболий. Тромбоз может быть единственным клиническим симптомом скрыто протекающего рака [4]. Рецидивирование тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями наблюдается даже на фоне интенсивной тромболитической терапии и нередко является причиной фатального исхода [5, 6].

#### **Случай из клинической практики**

Пациент Д., 49 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в Хойникскую центральную районную больницу с жалобами

на остро возникшую слабость, головокружение, одышку при незначительной физической нагрузке, кашель. Отмечалась кратковременная потеря сознания. Диагноз при поступлении: «Тромбоэмболия ветвей легочной артерии? Острый коронарный синдром?» Из анамнеза заболевания установлено, что около недели назад по пути с работы у него появилась резкая слабость, головокружение, онемение в ногах, около получаса сидел на скамейке, затем симптомы уменьшились, сохранялась небольшая слабость. За медицинской помощью не обращался. При поступлении состояние пациента тяжелое, сознание ясное, бледность кожи и слизистых, частота дыханий (ЧД) — до 20 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 115 в минуту, артериальное давление (АД) — 100/60 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум во всех точках аускультации. Дыхание везикулярное, одышка смешанного характера. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень перкуторно и пальпаторно не увеличена. Со слов пациента, нарушений стула и мочеиспускания не отмечал. На ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 113 в минуту, возможные рубцовые изменения в задней стенке, ишемия переднеперегородочной, верхушечной области, увеличение нагрузки на правый желудочек, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней выявлено не было. Лабораторные тесты выявили повышение уровня Д-димера до 6,3 мг/л, отрицательный тропониновый тест, нормальный уровень общей КФК и ее МВ-фракции. Пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии с диагнозом: «ТЭЛА. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных артерий, Н2А». Сопутствующий диагноз: «Ожирение 1-й ст.».

Проводилась тромболитическая терапия стрептокиназой, инфузионная, антибактериальная терапия, на 3-и сутки к лечению добавлен гепарин, аспирин, на 5-е — варфарин. На 8-е сутки заболевания переведен для дальнейшего лечения в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр».

При проведении компьютерной томографии грудной полости с контрастированием в день поступления получены следующие данные: легочный рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонентов. В верхней доле справа, в язычковой доле слева, в центральных отделах - немногочисленные очаговоподобные участки нерезко пониженной пневматизации по типу «матового стекла» без

четких контуров, размером до 1–1,5 см. В задних сегментах нижних долей субплеврально единичные очаги апневматоза — до 1 см. Главные, долевые, сегментарные бронхи проходимы. Лимфоузлы средостения — до 1–1,5 см. Средостение не смещено. Жидкости в плевральной полости не выявлено. Диаметр аорты — 35 мм, легочной артерии — 35 мм. Правая легочная артерия расширена до 32 мм, левая — 30 мм. В главных долевых и сегментарных артериях дефектов наполнения не выявлено, очень тонкие ветви подходят к очагу апневматоза и теряются. Сердце: увеличены правые отделы. Полость ЛЖ не увеличена, утолщены стенки и МЖП. В проекции аорты и коронарных артерий кальцинаты не определяются. Деструктивных изменений на уровне исследования не выявлено. Заключение: данных о наличии ТЭЛА (крупных ветвей) не выявлено, в мелких периферических ветвях исключить нельзя, так как имеются единичные очаги апневматоза субплеврально. Диффузные изменения в легких могут быть обусловлены началом интерстициального отека легких.

Эхокардиография: глобальная систолическая функция ЛЖ не нарушена. Диастолическая дисфункция, тип 1. Дилатация ЛП, ПП, ПЖ. Регургитация на ТК. Легочная гипертензия.

УЗИ вен нижних конечностей: убедительных данных о наличии флеботромбоза не получено.

Общеклинические лабораторные тесты, гемостазиограмма — в пределах нормы.

В течение 2 суток проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациента, лабораторные тесты, лечение согласно протоколам МЗ РБ, затем пациент в относительно удовлетворительном состоянии переведен в кардиологическое отделение. Получал лечение: варфарин, алтиазем, сиднофарм, винпоцетин, три-зидин-м, клексан п/кожно, инфузионную терапию. На 9-е сутки госпитализации в 7.55 пациент ощутил «помутнение» в голове, при посещении туалета наступило кратковременное синкопе, упал, отмечалось тахипноэ (ЧД — 26 в минуту), падение АД — до 80/60 мм рт. ст. Переведен в ОАРИТ с диагнозом: «Рецидив ТЭЛА». Проводилась симптоматическая терапия. Уровень Д-димера — 1724,3 мг/мл. Консилиумом принято решение о проведении КТ грудной полости, головного мозга, ЭХО-КГ, УЗИ вен нижних конечностей.

#### **Результаты исследований**

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия. Диффузные изменения в поджелудочной железе. Асцит (незначительное количество жидкости в гипогастрии). На УЗИ вен нижних конечностей данных о наличии флеботромбоза не выявлено.

ЭХО-КГ: глобальная систолическая функция левого желудочка — удовлетворительная. Дилатация правых отделов, левого желудочка.

Регургитация на ТК 3-й ст. Значительная легочная гипертензия. Незначительное количество выпота в левом плевральном синусе.

КТ головного мозга: нельзя исключить ишемические изменения, рекомендован контроль в динамике.

КТ сосудов органов грудной полости с контрастированием: с 2 сторон определяются множественные участки нерезко пониженной пневматизации по типу «матового стекла» без четких контуров. В S1, 2, 3 с 2 сторон определяются единичные очаговые образования до 7 мм, плотностью до 42 ед. Н. В задних сегментах нижних долей субплеврально единичные участки уплотнения легочной ткани до 1 см. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонентов. Главные, доле-вые, сегментарные бронхи проходимы. Лимфоузлы средостения не увеличены. Средостение не смещено. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. Главные, доле-вые, сегментарные артерии заполняются контрастным препаратом без дефектов наполнения. На уровне исследования в брюшной полости определяется жидкость. Заключение: данных о наличии ТЭЛА не получено. Признаки отека легких.

Сразу после проведения КТ у пациента наблюдалось синкопе, цианоз верхней половины туловища, падение АД до 70/50 мм рт. ст., ЧСС — 110 ударов в минуту, ЧД — 18 в минуту. Проводилась искусственная вентиляция легких и лечебные мероприятия по поддержанию гемодинамики. В 12.00 наступило апноэ, асистолия. Реанимационные мероприятия оказались неэффективны. Констатирована биологическая смерть. Тело пациента Д. направлено на патологоанатомическое исследование с диагнозом:

Основной: «Тромбоэмболия ветвей легочной артерии, рецидив. ИБС: инфаркт миокарда нижней стенки ЛЖ с вовлечением правого желудочка (?). Подострое легочное сердце. Недостаточность трикуспидального клапана 3 степени. Выраженная легочная гипертензия. Незначительный асцит. Гидроторакс слева».

Осложнение основного: «Острая сердечная недостаточность. Асистолия».

Сопутствующий: «Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Ишемическая нефропатия».

#### Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: «Рак желудка (перстневидноклеточный, с наличием скirroзных и тубулярных структур, Grade 3), T4A N2 M1, 4-я стадия, инфильтративно-язвенная форма, диффузный тип по Лорену с прорастанием всех слоев, вращанием в малый сальник. Метастазы в большой сальник, лимфоузлы большого сальника, канцероматоз легких».

Осложнение основного заболевания: «Тромбоэмболический синдром: множественные тром-

бы в мелких и средних ветвях легочной артерии различной степени давности с организацией и реканализацией, развитием геморрагических инфарктов в легких, ишемического инфаркта селезенки. Легочная гипертензия, подострое легочное сердце. Гепатоспленомегалия. Хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Двусторонний гидроторакс. Острая легочно-сердечная недостаточность. Отек легких. Отек головного мозга».

Сопутствующие заболевания: «Артериальная гипертензия. Атеросклероз аорты 2-й степени, 2-й стадии. ДГПЖ».

#### Клинико-анатомический эпикриз

При патологоанатомическом исследовании умершего Д. были обнаружены морфологические признаки низкодифференцированного рака желудка 4-й стадии с наличием отдаленных метастазов в большой сальник, легкие. Данная патология способствовала развитию у больного тромбоэмболического синдрома, проявившегося тромбоэмболией ветвей легочной артерии и геморрагическими инфарктами легких, ишемическим инфарктом селезенки. Это способствовало развитию легочной гипертензии с формированием подострого легочного сердца. Непосредственной причиной смерти стала острая легочно-сердечная недостаточность с развитием отека легких, отека головного мозга.

Учитывая расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов была проведена клинико-анатомическая конференция. В процессе подготовки к ней проанализирована медицинская документация (амбулаторная карта пациента Д.), опрошены родственники умершего. Со слов супруги установлено, что пациент Д. не предъявлял жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, не имел нарушений аппетита. Вес пациента увеличился около 10 лет назад и не менялся в течение последних лет. Периодически при головных болях (1 раз в 2–3 месяца) при домашнем измерении наблюдалось повышение АД до 150/90 мм рт. ст., принимал цитрамон, каптоприл 1-2 раза в день в течение нескольких дней, за медицинской помощью не обращался. Ежегодные профилактические осмотры (последний 11 месяцев назад) в течение последних 5 лет не выявляли отклонений от нормы. Анализ историй болезни из Хойникской ЦРБ и ГОККЦ показал отсутствие патогномоничных для злокачественных новообразований изменений лабораторных показателей: эритроциты, гемоглобин не снижались ( $5,35 \times 10^9$ , и 136 г/л соответственно), а уровень СОЭ с 20 мм/час в начале заболевания снизился до 12 мм/час в процессе лечения.

Представленный клинический случай иллюстрирует сложность клинической диагностики рака желудка даже на поздних стадиях заболевания.



**Заключение**

Наличие у пациента тромбоэмболических осложнений из неизвестного источника требует расширенного клинического обследования, включающего проведение эндоскопии желудочно-кишечного тракта, КТ органов брюшной полости.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Давыдов МИ, Ганцев ШХ. Онкология: учебник. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 920 с.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 2016 г. Минск, РБ: ГУ РНМБ, 2017. 277 с.
3. Смертность в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 2015–2016 гг. Минск, РБ: ГУ РНМБ, 2017. 234 с.
4. Макашария АД, Воробьев АВ. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных. [Электронный ресурс]. Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология 2008;1:10-21. [дата обращения: 2018 нояб 06]. [https://http://umedp.ru/articles/problemu\\_trombofilii\\_i\\_trombozov\\_u\\_onkologicheskikh\\_bolnykh.html](https://http://umedp.ru/articles/problemu_trombofilii_i_trombozov_u_onkologicheskikh_bolnykh.html).
5. Iorio A, Guercini F, Pini M: Low-molecularweight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: Meta-analysis of the randomized comparisons with oral antico-

agulants. *J Thromb Haemost.* 1:1906-13, 2003 DOI: 10.1007/978-1-4471-4336-9\_4.

6. Чиссов ВИ, Трахтенберг АХ. Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей, 3-е изд. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 768 с.

**REFERENCES**

1. Davydov MI, Gantsev ShH. Oncology: textbook. Moscow, Russia: GEOTAR-Media; 2013. 920 p.
2. Healthcare in the Republic of Belarus: an official statistics collection in 2016 Minsk, Belarus: GU rmb, 2017. 277 p.
3. The mortality rate in the Republic of Belarus: an official statistics collection for 2015-2016 Minsk, Belarus: GU rmb, 2017. 234 p.
4. Makatsaria AD, Vorobyova AV. problems of thrombophilia and thrombosis in cancer patients. [Electronic resource.] Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology 2008;1:10-21. [accessed: 2018 Nov 06]. [https://http://umedp.ru/articles/problemu\\_trombofilii\\_i\\_trombozov\\_u\\_onkologicheskikh\\_bolnykh.html](https://http://umedp.ru/articles/problemu_trombofilii_i_trombozov_u_onkologicheskikh_bolnykh.html).
5. Iorio A, Guercini F, Pini M: Low-molecularweight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: Meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 1:1906-13, 2003 DOI: 10.1007/978-1-4471-4336-9\_4.
6. Chissov VI, Trakhtenberg AH. Errors in clinical Oncology: a guide for physicians, 3rd ed. Moscow, Russia: GEOTAR-Media; 2009. 768 p.

Поступила 12.11.2018

УДК 616.127-005.8+616.831-005.8

**АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА,  
ОСЛОЖНЕННОГО ИНФАРКТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**З. В. Грекова<sup>1</sup>, Е. Г. Малаева<sup>1</sup>, А. Н. Цырульникова<sup>1</sup>, М. В. Чурина<sup>2</sup>,  
С. А. Болдузева<sup>2</sup>, М. Н. Меньшакова<sup>2</sup>, И. А. Худяков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Учреждение образования

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

<sup>2</sup>Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельская городская клиническая больница № 3»  
г. Гомель, Республика Беларусь

В статье представлено описание клинического случая инфаркта миокарда в сочетании с острым нарушением мозгового кровообращения. Проанализированы литературные источники, данные клинического случая и даны рекомендации по ведению пациентов с данным заболеванием.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, кардиocereбральный синдром.

The article presents the description of a clinical case of myocardial infarction in combination with an acute disorder of cerebral circulation, analyzes the literary sources and clinical data, as well as gives some guidelines for the management of patients with this disease.

**Key words:** myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, cardiocerebral syndrome.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 103-107**

**The Atypical Course of Myocardial Infarction Complicated by Cerebral Infarction**

**Z. V. Grekova, E. G. Malaeva, A. N. Tsyruelnikova, M. V. Churina, S. A. Bolduzeva, M. N. Menshakova, I. A. Khudyakov**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в Республике Беларусь являются одной из основных причин преждевременной смертности и инвалидности населения [1]. ССЗ определяют 63 % смертности от неинфекционных заболеваний, причем наибольшая доля смертей вызвана ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультом [1]. Сочетание инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового крово-

обращения (ОНМК) встречается, по данным литературных источников, от 1,3 до 12,8 %, чаще в первые 2 недели заболевания [2].

ИМ и инфаркт головного мозга (ИГМ) относят к мультифакторным полигенным заболеваниям, предрасположенность к которым опосредована аллельными вариантами генов, определяющими риск развития болезни при взаимодействии с определенными внешними

факторами [3]. Факторами риска развития ИМ и ИГМ являются артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, нарушения ритма сердца, курение, избыточная масса тела, нарушение углеводного обмена [4]. Повышение диастолического артериального давления на 7 мм рт. ст. увеличивает риск ИМ на 27 %, ИГМ — на 42 % [5]. Нестабильная атеросклеротическая бляшка в одном артериальном бассейне может запускать внутрисосудистое воспаление эндотелия других бассейнов [6]. Наличие зоны некроза при ИМ приводит к активации С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-6, интерлейкина-18, способных оказывать системный эффект и индуцировать воспалительный процесс в сосудах головного мозга, способствуя дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию ИГМ [6].

ОНМК могут быть связаны с кардиогенной эмболией, возникающей при нарушениях ритма и проводимости, которые встречаются у 95–100 % пациентов с ИМ [7, 8].

Согласно литературным данным, при ИГМ происходят изменения в состоянии клеточного и гуморального иммунитета в виде угнетения первого и активации второго звена, снижения активности лимфоцитов, натуральных киллеров с поверхностным маркером CD16+, повышения концентрации циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов [9, 10].

ИМ может приводить к развитию церебральных расстройств. К кардиocereбральному синдрому относят комплекс нарушений функций головного мозга различной степени выраженности с появлением неврологической или общемозговой симптоматики, развивающийся в результате острого или хронического снижения кровотока в головном мозге на фоне заболеваний сердца (острого коронарного синдрома, аритмий и др.).

Очаговые церебральные симптомы встречаются у 10 % пациентов с острым ИМ, а общемозговые (головная боль, головокружение, нарушение сознания и др.) — более чем у 30 % пациентов [11].

Сочетание ИМ и ИГМ может приводить к развитию безболевой формы ИМ, обусловленной повышением порога болевой чувствительности, нарушением проведения болевых импульсов, индивидуальными особенностями восприятия боли [4].

Для диагностики ИМ высокочувствительными и высокоспецифичными маркерами миокардиального повреждения являются сердечные тропонины, которые повышаются и при ОНМК. При всех типах ОНМК тяжесть состояния пациентов ассоциирована с повышением уровня тропонина I [2].

Электрокардиография (ЭКГ) является одним из основных методов диагностики ИМ.

Однако у 68,5 % пациентов в острейшем периоде ОНМК выявляются изменения на ЭКГ [2]. В отличие от ИМ при ОНМК отсутствуют изменения комплексов QRS и куполообразный подъем сегмента S-T, при этом изменения комплексов ST-T очень лабильны, при благоприятном течении инсульта отмечается восстановление нормальной формы и полярности зубцов [2].

#### *Случай из клинической практики*

Пациент N., мужчина 64 лет, госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» (ГГКБ №3) 17.11.18 г. При поступлении предъявлял жалобы на онемение левой руки, ноги, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза заболевания известно, что 13.11.2018 г. вечером повысилось артериальное давление (АД) до 210/120 мм рт. ст., появилась ноющая боль в обеих руках, общая слабость, в связи с чем 14.11.2018 г. в 2.00 была вызвана бригада скорой медицинской помощи (СМП), которая диагностировала гипертонический криз, после оказания помощи АД снизилось до 170/100 мм рт. ст. Через 2 часа появилось онемение левой руки и ноги, кисть левой руки не мог сжать в кулак. Постепенно онемение уменьшилось, повторно за медицинской помощью не обращался.

По артериальной гипертензии на диспансерном учете не состоял, антигипертензивных лекарственных средств регулярно не принимал.

При визите участкового терапевта на дом 15.11.2018 г. предъявлял жалобы на общую слабость, онемение левой ноги, опоясывающую боль в мезогастральной и поясничной области, мышцах живота. Рекомендована консультация невролога в поликлинике, выданы направления на анализы крови и мочи.

16.11.2018 г. повысилась температура тела до 38 °С, появился сухой кашель, сохранялась общая слабость, онемение в левой ноге, опоясывающая боль, которая уменьшалась в покое и усиливалась при ходьбе, в связи с чем повторно вызвал на дом участкового врача. После осмотра назначены жаропонижающие, отхаркивающие и антибактериальные лекарственные средства, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, повторный осмотр с результатами обследования в поликлинике.

17.11.2018 г. принимал назначенное лечение, состояние ухудшилось: усилилась общая слабость, перестал чувствовать левую ногу, в связи с чем вызвана бригада СМП, доставлен в приемное отделение ГУЗ «ГГКБ № 3», осмотрен неврологом, выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, по результатам которой выявлены участки ишемии в височно-затылочной долях справа до 30 × 12 мм,

очаги ишемии в проекции центральной извилины справа, перивентрикулярно справа размерами до 9 мм. Выполнено ЭКГ, на которой выявлены патологический зубец Q во II, III, aVF, субэпикардальные изменения в заднедиафрагмальной области левого желудочка. Взятые маркеры некроза миокарда (тропонин I — 16,8 нг/л, креатинфосфокиназа-MB — 47 ед/л), осмотрен кардиологом.

Из анамнеза жизни: вредных привычек не имеет. Мать и отец страдали артериальной гипертензией, отец в возрасте 68 лет перенес ОНМК. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, в сознании, телосложение правильное, гиперстеническое. ИМТ — 27,8 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела — 36,7 °С. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс — 48 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление — 110/70 мм рт. ст. При аускультации сердца тоны приглушены, ритмичны, акцент II тона над аортой. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы грудной клетки, в нижних отделах с двух сторон влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхания — 20 в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень при пальпации безболезненна, выступает из-под края правой реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. Мочеиспускание не нарушено.

Неврологический статус: в сознании, ориентирован, зрачки одинаковы с обеих сторон, движения глазных яблок в полном объеме, нистагм отсутствует. Лицо симметрично, глотание, речь не нарушены. Мышечная сила в левой руке и ноге снижена до 3 баллов. Сухожильные и периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей слева больше чем справа. Менингеальные симптомы отсутствуют. Положительный симптом Бабинского слева.

На основании осмотра кардиолога, невролога, данных лабораторно-инструментальной диагностики пациенту выставлен предварительный диагноз: «ИБС: трансмуральный нижний инфаркт миокарда левого желудочка от 13.11.18 г., острый период. Артериальная гипертензия II степени, риск IV H2A (МКК). Кардиоэмболический мультифокальный инфаркт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии, 17.11.18 г. острый период. Умеренный левосторонний гемипарез».

Пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации. Лечение проводилось согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Тромболитическая терапия не проводилась, так как пациент был госпитализирован на пятые сутки после появления первых клиниче-

ских симптомов. 21.11.18 г. в связи с нарастанием симптомов сердечной недостаточности, развитием атриовентрикулярной блокады III степени по данным ЭКГ пациенту установлен временный кардиостимулятор. 27.11.18 г. пациенту имплантирован искусственный водитель ритма (ИВР) Biotronic Etrinsa 6DR (DDDR).

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования: в общем анализе крови (17.11.2018 г.) выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов (63 мм/час), лейкоцитоз ( $10,8 \times 10^9$ /л), сдвиг лейкоцитарной формулы отсутствует. Общий анализ мочи (17.11.2018 г.): обнаружен белок 0,04 г/л. Показатели биохимического анализа крови (17.11.2018 г.): билирубин — 13,5 мкмоль/л, мочевины — 14,6 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 45 ед/л, аспаратаминотрансфераза — 31 ед/л, общий белок — 64 г/л, альбумин — 32 г/л, креатинин — 116 мкмоль/л, хлор — 111 ммоль/л, калий — 5,1 ммоль/л, натрий — 151 ммоль/л, щелочная фосфатаза — кинетика: 256 ед/л, гаммаглутамилтранспептидаза — 98 ед/л, альфоамилаза — 54 ед/л, С-реактивный белок — отриц., холестерин — 4 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 2,97 ммоль/л, триглицериды — 1,6 ммоль/л, креатинфосфокиназа общая — 506 ед/л, лактатдегидрогеназа общая — 747 ед/л. Показатели кардиоспецифических ферментов: креатинфосфокиназа-MB — 47 ед/л, тропонин I — 16,8 нг/л.

17.11.2018 г. на ЭКГ ритм синусовый, ЧСС — 48 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Задне-диафрагмальный инфаркт миокарда левого желудочка

21.11.2018 г. на ЭКГ в динамике: атриовентрикулярная блокада III степени, с частотой желудочковых сокращений — 35 уд/мин, частотой сокращения предсердий — 90 уд/мин. Электрическая ось отклонена влево. Задне-диафрагмальный инфаркт миокарда левого желудочка.

По данным рентгенографии органов грудной клетки (21.11.2018 г.): очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Легочной рисунок деформирован. Корни деформированы. Синусы свободные. Сердце расширено за счет левых отделов.

По данным УЗИ органов брюшной полости (19.11.2018 г.) выявлены диффузные изменения в печени, поджелудочной железе. Умеренная гепатомегалия.

По результатам эхокардиографии (20.11.2018 г.) выявлены кальциноз створок митрального клапана, регургитация на трикуспидальном клапане II–III степени, митральном клапане I–II степени, аортальном клапане I степени, клапане легочной артерии I–II степени. Дилатация всех камер сердца, ствола легочной артерии. Легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 39 мм рт. ст.) Уча-

сток гипокинеза в нижней стенке левого желудочка. Глобальная систолическая функция миокарда снижена: фракция выброса по Симпсону — 52 %.

На УЗИ брахиоцефальных артерий (21.11.18 г.) выявлены стенозы 40 % правой и левой общих сонных артерий.

Учитывая наличие у пациента повышенного уровня тропонина I, патологического зубца Q, субэпикардальных изменений в задне-диафрагмальной области левого желудочка, участка гипокинеза в нижней стенке левого желудочка по данным эхокардиографии, участков ишемии в височно-затылочной долях справа до 30 × 12 мм, очагов ишемии в проекции центральной извилины справа, перивентрикулярно справа размерами до 9 мм по данным КТ головного мозга, после осмотра кардиологом, неврологом был выставлен клинический диагноз: «ИБС: трансмуральный нижний инфаркт миокарда левого желудочка от 13.11.18 г., острый период. Класс тяжести — 4. Атеросклеротический кардиосклероз. Полная атриовентрикулярная блокада, временная электрокардиостимуляция 21.11.18 г., ИВР Biotronic Etrinsa 6DR (DDDR) 27.11.18 г. Недостаточность аортального клапана I степени, митрального клапана I–II степени, трикуспидального клапана II степени, клапана легочной артерии I–II степени. Артериальная гипертензия II степени, риск IV H2A (МКК). Кардиоэмболический мультифокальный инфаркт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии, 17.11.18 г. острый период. Умеренный левосторонний гемипарез».

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика (улучшение общего состояния, повышение толерантности к физической нагрузке, пациент стал самостоятельно передвигаться, обслуживать себя). По данным общего анализа крови в динамике отмечено уменьшение скорости оседания эритроцитов (24 мм/час), уровня лейкоцитов ( $8,8 \times 10^9$ /л), в биохимическом анализе крови снижение уровня креатинфосфокиназы-МВ (14 ед/л), мочевины (8,5 ммоль/л), креатинина (95 мкмоль/л). По ЭКГ в динамике: ритм ИВР. ЧСС — 70 уд/мин. Задне-диафрагмальный инфаркт миокарда левого желудочка.

Учитывая положительную динамику, пациент выписан на амбулаторный этап лечения, в стационаре проведено 23 койко-дня.

При анализе данного клинического случая обращают на себя внимание следующие особенности: атипичное течение ИМ (отсутствие типичного ангинозного приступа), развитие осложнений в виде полной атриовентрикулярной блокады с имплантацией ИВР и мультифокального ИГМ.

### Заключение

Отсутствие классического клинического проявления ИМ, преобладание в клинической картине очаговой церебральной симптоматики, трудности дифференциальной диагностики привели к удлинению периода от первичного обращения пациента до установления клинического диагноза. Учитывая сложность своевременной диагностики и лечения пациентов с атипичным течением ИМ, осложненного ИГМ, необходимо уделять особое внимание всем случаям, сопровождающимся появлением болевого синдрома атипичной локализации, выполнять ЭКГ в динамике, а также экспресс-анализ и повторное определение плазменных маркеров некроза миокарда, что может повлиять на течение заболевания и прогноз.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Обзор организации неотложной помощи и реабилитации при инфаркте и инсульте в Беларуси [Электронный ресурс]. ВОЗ. 2017;(46). [дата обращения: 2019 Фев 7] [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/342656/Belarus-CVD-report-Ru.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/342656/Belarus-CVD-report-Ru.pdf).
2. Чичкова МА, Козлова ОС, Орлов ФВ. Особенности сочетания инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. *Астраханский Мед Журн*. 2016;11(1):55-63.
3. Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Diehl NN, Rayaprolu S, Brott TG, Wszolek ZK, Meschia JF, Ross OA. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2013 Aug;20(2):300-308. doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03846.x.
4. Чичкова МА, Козлова ОС, Аджигитов АИ, Чичков АМ. Клинические предикторы развития острого ишемического инсульта у больных с острым инфарктом миокарда. *Соврем Проблемы Науки и Образования*. 2016;(5):123.
5. Cordero AP, Morillas A, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazón P, Guindo J, Soria F, Llácer A, Lekuona I, Gonzalez-Juanatey JR. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J of Human Hypertension*. 2011 Dec;25(10):600-607. doi.org/10.1038/jhh.2010.109.
6. Okura H, Asawa K, Kubo T, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Incidence and predictors of plaque rupture in the peripheral arteries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010 Feb;3(1):63-70. doi.org/10.1161/circinterventions.109.900779.
7. Верткин АЛ, Скотников АС, Алгиян ЕА, Михайловская ЕМ. Неврологические проблемы терапевтического больного. *Лечащий Врач*. 2012;(5):16-21.
8. Осмоловский АН. Острые брадиаритмии, осложняющие течение инфаркта миокарда и возможности их прогнозирования. *Вестн Смоленской Гос Мед Академии*. 2016;15(3):31-38.
9. Сергеева СП. Цитокины и ответ иммунной системы в условиях острого нарушения мозгового кровообращения. *Вестн Витебского Гос Мед Ун-та*. 2009;(1):1-15.
10. Chamorro A, Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):291-293. doi.org/10.1161/01.str.0000200561.69611.f8.
11. Лиманкина ИИ. Цереброкardiaльный синдром. *Вестн Аритмологии*. 2009;(58):26-34.

### REFERENCES

1. Obzor organizatsii neotlozhnoi pomoshchi i reabilitatsii pri infarkte i insul'te v Belarusi [Elektronnyi resurs]. VOZ. 2017;(46).[data obrashcheniya: 2019 Fev 7] [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/342656/Belarus-CVD-report-Ru.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/342656/Belarus-CVD-report-Ru.pdf). (in Russ.).
2. Chichkova MA, Kozlova OS, Orlov FV. Osobennosti sochetaniya infarkta miokarda i ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. *Astrakhanskii Med Zhurn*. 2016; 11(1):55-63. (in Russ.).
3. Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Diehl NN, Rayaprolu S, Brott TG, Wszolek ZK, Meschia JF, Ross OA. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21

are also associated with ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2013 Aug;20(2):300-308. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03846.x>.

4. Chichkova MA, Kozlova OS, Adzhigitov AI, Chichkov AM. Klinicheskie prediktory razvitiya ostrogo ishemicheskogo insulta u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda. *Sovrem Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016;(5):123. (in Russ.)

5. Cordero AP, Morillas A, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazón P, Guindo J, Soria F, Llácer A, Lekuona I, Gonzalez-Juanatey JR. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J of Human Hypertension*. 2011 Dec;25(10):600-607. [doi.org/10.1038/jhh.2010.109](https://doi.org/10.1038/jhh.2010.109).

6. Okura H, Asawa K, Kubo T, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Incidence and predictors of plaque rupture in the peripheral arteries. *Cir. Cardiovasc Interv*. 2010 Feb;3(1):63-70. [doi.org/10.1161/circinterventions.109.900779](https://doi.org/10.1161/circinterventions.109.900779).

7. Vertkin AL, Skotnikov AS, Algijan EA, Mikhailovskaya EM. Nevrologicheskie problemy terapevticheskogo bol'nogo. *Lechashchii Vrach*. 2012;(5):16-21. (in Russ.)

8. Osmolovskii AN. Ostrye bradiaritmii, oslozhnyayushchie techenie infarkta miokarda i vozmozhnosti ikh prognozirovaniya. *Vestn Smolenskoj Gos Med Akademii*. 2016;15(3):31-38. (in Russ.)

9. Sergeeva SP. Tsitokiny i otvet immunnou sistema v usloviyakh ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. *Vestn Vitenskogo Gos Med Un-ta*. 2009;(1):1-15. (in Russ.)

10. Chamorro A, Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):291-293.

11. Limankina IN. Tserebrokardial'nyi sindrom. *Vestn Aritmologii*. 2009;(58):26-34. (in Russ.).

Поступила 07.02.2019

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.34-007.43-089.85:615.462

### МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫЙ ЭНДОПРОТЕЗ ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

В. В. Берещенко, Э. А. Надыров, А. Н. Лызи́ков, Д. Р. Петренёв, А. Н. Кондрачук

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

**Цель:** оценить биологические свойства модифицированного полипропиленового эндопротеза для герниопластики.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стали модифицированные поликапролактоном сетчатые эндопротезы для герниопластики, имплантированные в экспериментальных животных.

**Результаты.** В ходе исследования было определено, что имплантированные модифицированные эндопротезы вызвали более выраженную пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани в сравнении с контрольной группой имплантов. Также следует отметить более инертные общие биологические реакции со стороны окружающих тканей.

**Ключевые слова:** сетчатые эндопротезы, герниопластика.

**Objective:** to assess the biological properties of a modified polypropylene endoprosthesis for hernia repair.

**Material and methods.** The object of the study was polycaprolactone-modified mesh endoprostheses for hernia repair implanted in experimental animals.

**Results.** During the study it was determined that the implanted modified endoprostheses caused more pronounced proliferation of fibroblasts and formation of connective tissue in comparison with the control group of implants. It should be also noted that there were more inert general biological reactions from the surrounding tissues.

**Key words:** mesh endoprostheses, hernia repair.

*Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 107-112

Modified Polypropylene Endoprosthesis for Hernia Repair: Experimental Assessment of the Efficiency of its Application

V. V. Bereschenko, E. A. Nadyrov, A. N. Lyzikov, D. R. Petrenev, A. N. Kondrachuk

#### Введение

Герниопластика в плановой хирургии сегодня остаётся одной из самых распространенных операций. В США ежегодно проводится более миллиона операций по поводу грыж. Около 800 000 из них паховые герниопластики, а остальные — для других типов грыж [1]. В нашей стране в 2016 г. было проведено

23145 операций по поводу неущемленной грыжи, что составило 19,67 % от всех операций на органах брюшной полости. В экстренной хирургии в Республике Беларусь операции по поводу ущемленной грыжи занимают четвертое место среди острой хирургической патологии после острого аппендицита, острого холецистита и желудочно-кишечных кровоте-

чений. По поводу ущемленных грыж в 2016 г. было выполнено 1842 операций [2].

Основным методом лечения грыж брюшной стенки в настоящее время являются герниопластики с использованием различных синтетических материалов. Многочисленными исследованиями убедительно доказаны преимущества операций с применением дополнительных пластических материалов перед традиционными способами [3]. В то же время использование имплантационных технологий вызывает ряд осложнений в месте протезирования. Основные причины осложнений — инфицирование протеза и нарушение процессов регенерации соединительной ткани [4]. Первая проблема решается за счёт использования сетчатых эндопротезов, изготовленных из монофиламентной полипропиленовой или политетрафторэтиленовой нити. Их структура и низкая адгезивность обеспечивает наименьшую вероятность инфицирования эндопротеза. Вторая проблема может быть преодолена введением дополнительных веществ, стимулирующих ангиогенез или пролиферацию фибробластов, которые способствуют образованию плотной соединительной ткани и укреплению брюшной стенки в области оперативного вмешательства. Это обеспечивает ускорение процессов ремоделирования тканей, сокращает сроки выздоровления и снижает риск развития осложнений.

#### **Цель исследования**

Оценить биологические свойства модифицированного полипропиленового эндопротеза для герниопластики.

#### **Материалы и методы**

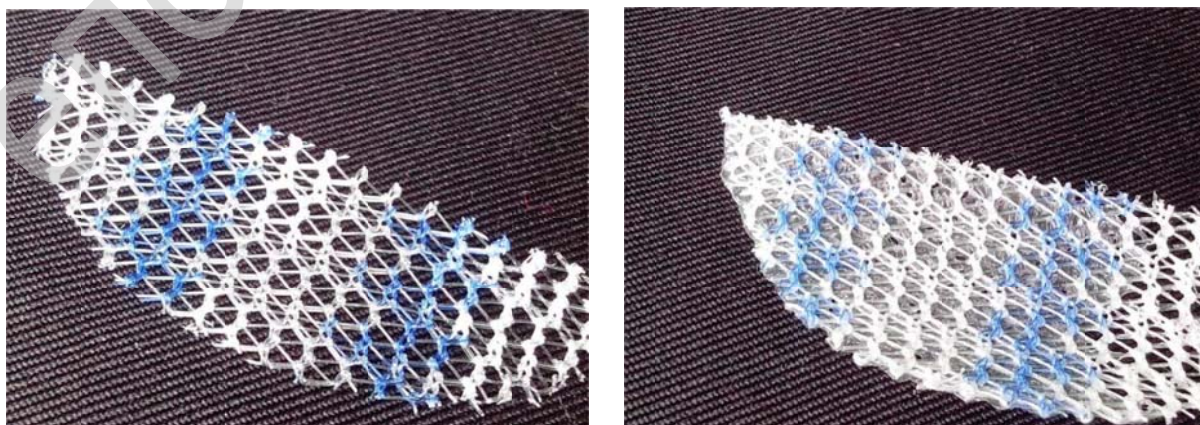
Объектом исследования были модифицированные поликапролактоном сетчатые эндопротезы «Эсфил». Хирургическая сетка «Эсфил» («Линтекс», Россия) состояла из мононитей монофиламентного полипропилена. Диаметр нити — 0,12 мм, толщина сетки — 0,5 мм, поверхностная плотность — 62 г/м<sup>2</sup>, объемная

пористость — 85 %. Для формирования покрытия образец сетки переносили в стеклянную чашку Петри (ЧП) подходящего размера, ориентируя сетку гладкой стороной вниз (к стеклу). На поверхность сетки пастеровской пипеткой наносили 10 % раствор поликапролактона в хлороформе из расчета 0,2 мл/см<sup>2</sup>. После распределения раствора полимера по поверхности сетки ЧП закрывали и фиксировали в наклонном положении (10–15°) на 2 мин. Далее экспонировали приоткрытую ЧП в боксе с ламинарным потоком воздуха в течение 5–10 мин. [5].

После полного высыхания полимера (видимое помутнение) ЧП с образцом промывали и выдерживали в 96 % этаноле 30 мин. После удаления спирта декантированием или аспирацией сетку с покрытием отслаивали от стеклянной подложки, переносили в стерильную ЧП и дополнительно экспонировали приоткрытую ЧП в боксе с ламинарным потоком воздуха в течение 30 мин. до полного высыхания.

Покрытие формировалось в виде пленки на поверхности хирургической сетки (рисунок 1). После отделения сетчатого протеза от стеклянной подложки в просвете пор сетки образовывалась полимерная мембрана с характерными фрактальными узорами и деформациями.

При формировании покрытия использовали стерильные исходные сетки, растворы поликапролактона в хлороформе, этанол, ЧП, пипетки, инструменты. Все процедуры проводили в ламинарном боксе с использованием стерильного инструментария и посуды, поэтому эндопротез с покрытием является готовым для применения. В случае необходимости длительного хранения или транспортировки эндопротез упаковывали в пакеты для последующей низкотемпературной стерилизации окисью этилена или плазмой перекиси водорода, так как материал покрытия плавится при температуре выше 60°C.



a

b

Рисунок 1 — Вид полипропиленового сетчатого протеза для герниопластики без покрытия (a) и покрытого поликапролактоном (b)



Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Минвуза СССР №742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 году, согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ №54-А от 23.05.2002 года [6].

Для изучения реакции тканей на протез с покрытием и без него образцы размером 1,0×2,0 см имплантировали в подкожную жировую клетчатку в межлопаточную область белых беспородных лабораторных крыс-самцов (возраст 8 месяцев, масса тела 180–200 г) под общим ингаляционным наркозом. Соответственно этому животные были разделены на две группы: опытную (n = 20) и контрольную (n = 20). После визуального осмотра по 10 животных из группы наблюдения выводили из эксперимента на 3-и и 14-е сутки после его начала. Выполнялось рассечение кожи, подкожной клетчатки над местом имплантации и иссечение эндопротезов с прилегающими тканями. Полученные участки тканей фиксировали в течение 24 часов в 10 % растворе формалина. Материал заливали парафином в блоки. Срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали

гематоксилином и эозином по стандартной методике. Препараты исследовали на микроскопе Leica DFC-320. Измерение толщины слоя формирующейся соединительной ткани проводили в 5 случайных полях зрения при увеличении микроскопа ×400. Патоморфологическое гистологическое исследование проводили на базе НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет». Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 12.0. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Лиллиефорса. Результаты были представлены в виде медианы (Me), 25- и 75-й перцентилями: Me [25 %; 75 %]. При сравнительном анализе между группами применялись методы непараметрической статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни. За уровень статистической значимости принимался  $p < 0,05$  [7].

Для оценки местного биологического действия после имплантации использовался ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации» [8]. Для каждой исследуемой гистологической характеристики, такой как образование капсулы, наличие процесса воспаления, полиморфноядерных клеток, гигантских клеток, плазматических клеток, некроза, неоваскуляризации, фиброза, жирового инфильтрата использовали полуколичественную оценочную систему (таблицы 1, 2).

Таблица 1 — Гистологическая система оценки — Тип клетки/ответная реакция

Тип клетки/ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Полиморфноядерные клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Лимфоциты	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Плазматические клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Макрофаги	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Гигантские клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Некроз	0	Минимальный	Легкий	Средний	Тяжелый

\* — число клеток на одно поле при увеличении микроскопа ×400

Таблица 2 — Гистологическая система оценки — Ответная реакция

Ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Неоваскуляризация	0	Минимальная капиллярная пролиферация, 1–3 очага неоваскуляризации	Группы из 4–7 капилляров с фибробластными структурами	Широкая полоса капилляров с фибробластными структурами	Обширная полоса капилляров с фибробластными структурами



Окончание таблицы 2

Ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Фиброз	0	Узкая полоса соединительной ткани (рубец)	Умеренно толстая полоса соединительной ткани (рубец)	Толстая полоса соединительной ткани (рубец)	Интенсивная полоса соединительной ткани (рубец)
Жировой инфильтрат	0	Минимальное количество жира, связанного с фиброзом	Несколько слоев жира и фиброза	Протяженное и обширное накопление жировых клеток вокруг места имплантата	Обширный жир, полностью окружающий имплант

Следует отметить, что методы оценки реакции тканей на имплантацию являлись количественными и в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 (представлен выше) оценивались только как средние арифметические значения без учета меры рассеяния (доверительный интервал, стандартная ошибка средней и т. д.). В дальнейшем данные, полученные в ходе гистологической оценки реакции тканей, представленной в таблицах 1 и 2, преобразовывали в систему оценки местного биологического действия имплантов.

Сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяется как разница между итоговым средним количеством баллов исследуемого и контрольного образцов. Отрицательная разница, получающаяся при определении среднего показателя, записывалась как ноль. В результате оценки опытный образец может быть признан: 1) нераздражающим (средний показатель от 0,0 до 2,9); 2) легким раздражителем (средний показатель от 3,0 до 8,9); 3) умеренным раздражителем (средний показатель от 9,0 до 15,0); 4) сильным раздражителем (средний показатель больше 15,0).



Рисунок 2 — Забор имплантированного эндопротеза без покрытия (а) и покрытого полилактином (б)

### Результаты и обсуждение

В контрольной группе животных на 3-и сутки эксперимента по периферии имплантата определялся умеренно выраженный отек, полнокровие сосудов, умеренно выраженная инфильтрация лейкоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками.

На 3-и сутки в опытной группе отмечалось образование тонкого слоя незрелой грануляционной ткани по периферии имплантата, сохра-

нялся слабо выраженный отек, полнокровие преимущественно сосудов микроциркуляторного русла, умеренно выраженная инфильтрация гистиоцитами, плазматическими клетками, лимфоцитами, нейтрофильными лейкоцитами.

При оценке биологического воздействия на ткани показатель воспаления на 3-и сутки после имплантации составил -0,35 балла, что соответствовало 0 баллов по ГОСТу Р ИСО 10993-6-2009 (таблица 3).

Таблица 3 — Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции на 3-и сутки после имплантации эндопротеза

Показатель	Опытный образец	Контрольный образец
Воспаление (баллы)		
Полиморфноядерные клетки	3,00	2,90
Лимфоциты	1,00	0,90
Плазматические клетки	0,22	0,88
Макрофаги	1,22	0,88
Гигантские клетки	0,00	0,00
Некроз	0,88	1,11
Промежуточный итог (баллы)	6,32	6,67
Тканевая реакция (баллы)		
Неоваскуляризация	0,00	0,00
Фиброз	0,00	0,00
Жировой инфильтрат	0,00	0,00
Промежуточный итог (баллы)	0,00	0,00
ИТОГ (баллы)	6,32	6,67
Сравнительный показатель реакции на имплантацию*	-0,35(0)	

\* — сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяли как разницу между итоговым количеством баллов исследуемого и контрольного образцов. Отрицательную разницу, получающуюся при определении среднего показателя, записывали как ноль.

Таким образом, на 3-и сутки после имплантации опытный образец был признан как не раздражающий, не имел каких-либо значительных отличий в сравнении с контрольным образцом.

На 14-е сутки эксперимента в контрольной группе животных определялся клеточный инфильтрат, который состоял преимущественно из лимфоцитов, гистиоцитов, единичных многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса и «инородных тел», отмечались единичные разрушенные лейкоциты. В зоне контакта имплантата с тканями определялось скопление

пролиферирующих фибробластов с очаговым формированием незрелой соединительной ткани. В опытной группе животных отмечали формирование более зрелой соединительной ткани вокруг мононитей имплантата, а также слабовыраженную продуктивную воспалительную реакцию.

При оценке местного биологического действия на 14-е сутки после имплантации средний показатель составил -1,6 балла, что соответствовало 0 баллов по ГОСТу Р ИСО 10993-6-2009 (таблица 4).

Таблица 4 — Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции на 14-е сутки после имплантации эндопротеза

Показатель	Опытный образец	Контрольный образец
Воспаление (баллы)		
Полиморфноядерные клетки	0,11	1,11
Лимфоциты	0,88	1,33
Плазматические клетки	0,88	1,00
Макрофаги	1,11	1,22
Гигантские клетки	1,11	1,77
Некроз	0,00	0,00
Промежуточный итог (баллы)	4,09	6,43
Тканевая реакция (баллы)		
Неоваскуляризация	1,00	1,11
Фиброз	2,11	1,44
Жировой инфильтрат	0,00	0,00
Промежуточный итог (баллы)	1,03	0,85
ИТОГ (баллы)	8,23	9,83
Сравнительный показатель реакции на имплантацию*	-1,6 (0)	

\* — сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяется как разница между итоговым количеством баллов исследуемого и контрольного образцов. Отрицательная разница, получающаяся при определении среднего показателя, записывается как ноль.

Очевидно, что и на 14-е сутки после имплантации полипропиленового сетчатого эндопротеза, модифицированного поликапролактоном, следует признать более инертными общие биологические реакции со стороны окружающих тканей по сравнению с контролем: сравнительный показатель реакции на имплантацию составил -1,6 (0) баллов.

Морфометрическое исследование толщины слоя формирующейся соединительной ткани по периферии имплантов показало, что ее толщина в опытных образцах составила 222,0 [129,0; 299,0] мкм, в контрольном образце — 157,0 [100,0; 220,0] мкм ( $p = 0,015$ ).

#### Заключение

По результатам предварительного исследования установлено, что опытное покрытие не вызывает раздражающих действий на окружающие ткани: сравнительный показатель реакции на имплантацию на 3-и сутки составил -0,35 (0) баллов, на 14-е сутки — -1,6 (0) баллов.

На 14-е сутки после имплантации репаративные процессы в виде ответной реакции тканей лабораторных животных характеризуются закономерным формированием соединительной ткани по периферии имплантированного полипропиленового сетчатого протеза. Однако при этом в опытной группе наблюдались выраженные процессы пролиферации фибробластов с формированием более зрелой соединительной ткани. Толщина формирующейся соединительной ткани в опытном образце составила 222,0 [129,0; 299,0] мкм, что было статистически значимо выше в сравнении с контрольным образцом — 157,0 [100,0; 220,0] мкм ( $p = 0,015$ ). Полученные результаты можно расценить как дополнительную стимуляцию образования соединительной ткани в месте

оперативного вмешательства при имплантации полипропиленового сетчатого эндопротеза, модифицированного поликапролактоном.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Rutkow IM. Demographic and Socieconomic Aspects of Hernia Repair in the United States in 2003. *Surg Clin North Am.* 2003;83(5):1045-51.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2016 г. – Минск: РНМБ; 2017. 277 с.
3. Hernia Surge Group: International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018;22:1-165.
4. Basoglu M, Yildirgan MI, Yilmaz I, Balik A, et al. Late complications of incisional hernias following prosthetic mesh repair. *Acta Chir Belg.* 2004;104(4):425-28.
5. Берещенко ВВ, Петренёв ДР, Лызииков АН, Надыров ЭА. Способ подготовки сетчатого эндопротеза для герниопластики. *Афіцыйны Бюлетэнь.* 2017;1(114):62-63.
6. Денисов СД, Морозкина ТС. Требования к научному эксперименту с использованием животных. *Здравоохранение.* 2001;4:40-43.
7. ГОСТ Р ИСО 10993-6–2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации. – Москва, РФ: Стандартинформ; 2010. 23 с.

#### REFERENCES

1. Rutkow IM. Demographic and Socieconomic Aspects of Hernia Repair in the United States in 2003. *Surg Clin North Am.* 2003;83(5):1045-51.
2. Zdravoohranenie v Respublike Belarus': ofic. stat. sb. za 2016 g. – Minsk: RNMB; 2017. 277 p. (in Russ.)
3. Hernia Surge Group: International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018;22:1-165.
4. Basoglu M, Yildirgan MI, Yilmaz I, Balik A, et al. Late complications of incisional hernias following prosthetic mesh repair. *Acta Chir Belg.* 2004;104(4):425-28.
5. Bereshchenko VV, Petrenev DR, Lyzikov AN, Nadyrov EA. Sposob podgotovki setchatogo endoproteza dlya gernioplastiki. *Afitysyny Byuleten'.* 2017;1(114):62-63.
6. Bereshchenko VV, Petrenev DR, Lyzikov AN, Nadyrov EA. Sposob pod-gotovki setchatogo endoproteza dlya gernioplastiki. *Afitysyny Byuleten'.* 2017;1(114):62-63.
7. Denisov SD, Morozkina TS. Trebovaniya k nauchnomu eksperimentu s ispol'zovaniem zhivotnykh. *Zdravookhranenie.* 2001;4:40-43. (in Russ.)
8. GOST R ISO 10993-6–2009 Izdeliya meditsinskie. Otsenka biologicheskogo deystviya meditsinskikh izdeliy. Chast' 6. Issledovaniya mestnogo dey-stviya posle implantatsii. – Moskva, RF: Standartinform; 2010. 23 p. (in Russ.)

Поступила 13.02.2019

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

*Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:*

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ.

3. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом 18 пунктов** (1,5 машинописных интервала) **в 2-х экземплярах**. Ширина поля слева 3 см, сверху и снизу 2,0 см, справа 1 см. Текстовый редактор Microsoft Word 97 и выше. Шрифт Times New Roman, 14.

4. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций **до 15 страниц**.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью. Если авторы из разных учреждений, то фамилия каждого автора и учреждение, в котором он (она) работает, должны быть снабжены одинаковым цифровым индексом.

6. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке. Затем название статьи, фамилии авторов, официальное название учреждений, в которых выполнялась работа, название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

7. Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus.

Структура основной части обзорных статей определяется авторами.

8. После информации на английском языке перед текстом самой статьи дается описание статьи для цитирования на английском языке. Перед описанием указывается Forcitation, и дается полное описание данной статьи для цитирования на англ. языке. В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] начиная с 7 автора.

9. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку.

10. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

11. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

12. В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

13. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

14. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

15. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

16. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента. Представляемые фотографии не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особен-

ности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет.

При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

17. Список использованной литературы оформляется в соответствии с Vancouverstyle (стиль Ванкувера), пример оформления библиографии на сайте. Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] с 7 автора. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т. к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

18. Авторы статей должны подавать список литературы в двух вариантах: в разделе ЛИТЕРАТУРА на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком в разделе REFERENCES тот же список литературы в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Цитирование русскоязычного источника приводят в транслитерации.

19. Обязательными в статье являются ссылки на работы последних лет, включая ссылки на зарубежные публикации из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, WebofScience и др.).

20. К статье прилагаются на русском и иностранном языке:

- сведения об авторах: Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение;
- контактная информация для корреспонденции: почтовый и электронный адрес и номера телефонов организации.

21. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

22. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

23. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

24. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на диске должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

25. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть **визирована всеми авторами**. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Обязательна виза руководителя подразделения.

26. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

27. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

28. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

29. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

30. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи.

31. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

32. **Обязательное наличие отчета** (выписки) о проверке публикации на **заимствование** (антиплагиат).

#### Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.