

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»**

БГМУ в авангарде медицинской науки и практики

Рецензируемый сборник научных трудов

Выпуск 8

Под редакцией ректора А. В. Сикорского,
проректора по научной работе В. Я. Хрыщановича

Минск
2018

Б11 БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. трудов / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. — Минск : ГУ РНМБ, 2018. — Вып. 8. — 310 с., табл.; ил.

В сборнике представлены научные статьи по результатам исследований в различных отраслях и специальностях медицинской науки: внутренних и инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены, кардиологии, акушерства и гинекологии, психиатрии, неврологии и нейрохирургии, общей патологии, хирургии, онкологии, педиатрии, стоматологии, травматологии и ортопедии, медицинского и фармацевтического образования, военной медицины и др.

Публикуемые в сборнике фундаментальные и прикладные научные разработки, представляют значительный интерес для теоретической и практической медицины, рассчитаны на широкий круг специалистов, преподавателей, аспирантов, студентов.

УДК 61:001] (091)
ББК 5+72

Редколлегия:

Сикорский А. В., канд. мед. наук, доц. — главный редактор;
Хрыщанович В. Я., д-р мед. наук. — заместитель главного редактора;
Жалейко Г. А., канд. техн. наук — секретарь редколлегии

Члены редколлегии: Бузук Г. Н., д-р фарм. наук, проф.; Висмонт Ф. И., д-р мед. наук, проф.;
Голяк Н. С., канд. фарм. наук; Гудкова Е. И., канд. мед. наук, доц.; Гурина Н. С., д-р биол. наук, проф.;
Жебентяев А. И., д-р фарм. наук, проф.; Кабак С. Л., д-р мед. наук, проф.; Канашкова Т. А., канд. мед. наук, доц.;
Карпов И. А., д-р мед. наук, проф.; Кондращенко Г. Г., д-р мед. наук, проф.; Литвинова Т. М., д-р мед. наук, проф.;
Митьковская Н. П., д-р мед. наук, проф.; Мохорт Т. В., д-р мед. наук, проф.;
Наумович С. А., д-р мед. наук, проф.; Хрусталева В. В., канд. биол. наук, доц.

Ответственные за выпуск — Хрыщанович В. Я., Гудкова Е. И.

Рецензенты:

д-р мед. наук, проф. Алексеев С. А.; д-р мед. наук, проф. Гончарик И. И.; д-р мед. наук, проф. Гурина Н. С.;
проф. Заяц Р. Г.; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. Лобанок Л. М.; д-р мед. наук, проф. Манак Т. Н.;
д-р мед. наук, проф. Мохорт Т. В.; д-р мед. наук, проф. Романова О. Н.; д-р мед. наук, проф. Руденок В. В.;
д-р мед. наук, проф. Федулов А. С.; д-р мед. наук Хрыщанович В. Я.; д-р мед. наук, проф. Таганович А. Д.;
чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. Третьяк С. И.; д-р мед. наук, проф. Чистенко Г. Н.; д-р мед. наук, проф.
Цапаева Н. Л.; д-р мед. наук, проф. Ягур В. Е.; канд. мед. наук, доц. Алешкевич А. И.; канд. мед. наук, доц.
Беспальчук П. И.; канд. мед. наук, доц. Бельская Е. С.; канд. хим. наук, доц. Беляцкий В. Н.; канд. фарм. наук, доц.
Борисевич С. Н.; канд. мед. наук, доц. Борисова Т. С.; канд. биол. наук Боровикова Л. Н.; канд. мед. наук, доц.
Васильева Л. Н.; канд. мед. наук Володько Ю. С.; канд. мед. наук, доц. Герасименко Д. С.; канд. фарм. наук, доц.
Голяк Н. С.; канд. мед. наук, доц. Горбич Ю. Л.; канд. мед. наук, доц. Гудкова Е. И.; канд. мед. наук, доц. Канашкова Т. А.;
канд. мед. наук, доц. Капралов Н. В.; канд. мед. наук, доц. Корнелюк И. В.; асс. Ласкина О. В.; канд. мед. наук, доц.
Летковская Т. А.; канд. мед. наук, доц. Михалюк С. Ф.; канд. мед. наук, доц. Музыченко А. П.; канд. фарм. наук, доц.
Мушкина О. В.; канд. мед. наук Нагорнов И. В.; канд. мед. наук, доц. Панкратова Ю. Ю.; канд. биол. наук
Пашкевич С. Г.; канд. мед. наук, доц. Пискун Т. А.; канд. мед. наук, доц. Полонейчик Н. М.; канд. мед. наук, доц.
Протасевич А. И.; канд. мед. наук, доц. Семенов И. П.; канд. мед. наук, доц. Соколов Ю. А.; канд. мед. наук, доц.
Студеникина Т. М.; канд. мед. наук, доц. Черевко А. Н.; канд. мед. наук, доц. Чижевская И. Д.;
канд. мед. наук, доц. Яковлева Е. В.

**АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
И ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК**

Бранковская Е. Ю.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

УЗ «6-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Статья посвящена изучению особенностей поражения коронарных артерий у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда (далее — ИМ) и острым ишемическим повреждением почек. Представлен анализ данных коронароангиографии 109 пациентов с острым ИМ с учетом локализации и вида поражения, а также наличия многососудистого поражения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое повреждение почек, коронароангиография.

Введение. Сегодня заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему вносят основной вклад в формирование структуры заболеваемости, инвалидности и смертности во всех странах, представляя собой значимую медико-социальную проблему. В общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы особое место занимает инфаркт миокарда, что обусловлено высокой летальностью [3, 4]. При острых формах ишемической болезни сердца (далее — ИБС) наряду с патологическими процессами, происходящими в сердце, выявлены структурные и функциональные изменения в других органах и системах, которые отвечают за компенсаторно-приспособительные процессы в организме. Многочисленные данные литературы подтверждают высокую частоту встречаемости у пациентов с ИМ острого снижения фильтрационной способности почек, значительно ухудшающего прогноз, что делает актуальным углубленное изучение данной проблемы [1, 2, 5].

Цель работы — выявление особенностей поражения коронарных артерий у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек.

Материалы и методы. В исследование было включено 109 пациентов в возрасте от 37 до 75 лет, поступивших в реанимационное отделение УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска, УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска с диагнозом «острый крупноочаговый ИМ». Инфаркт миокарда диагностировался на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, разработанных специалистами Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов, которые включали в себя типичную динамику повышения и снижения концентрации биохимических маркеров некроза миокарда (тропонин I, МВ-фракция креатинфосфокиназы) в сочетании с клинической картиной острой ишемии миокарда, что сопровождалось формированием патологических зубцов Q на электрокардиограмме исходно либо в динамике. В зависимости от функционального состояния почек на момент поступления в стационар были сформированы следующие группы: основная — 65 пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек, группа сравнения — 44 пациента с ИМ и нормальной функцией почек. Острым ишемическим повреждением почек считалось повышение уровня креатинина у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда при поступлении в стационар до $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем до госпитализации при условии отсутствия у них хронической болезни почек и заболеваний мочевыделительной системы в анамнезе. У пациентов, включенных в исследование, не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, поэтому точное измерение почасового диуреза было невозможно. Использовались клинические, антропометрические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов «Statistica 12.0», MS Excel. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку в случае нормального распределения данных проводилось при помощи t-критерия Стьюдента, при несоответствии значений закону нормального распределения — по критерию Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественному признаку проводилась оценка различий между выборками по относительной частоте встречаемости признака с использованием теста χ^2 . Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек составил 59,2 (53,0–67,0) года, с ИМ и нормальной функцией почек — 58,0 (51,0–67,0) лет. Соотношение мужчин и женщин в группах исследования не различалось. В группе пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек было 76,9 % мужчин ($n = 50$), 23,1 % женщин ($n = 15$); в группе с ИМ и нормальной функцией почек 75,0 % составили мужчины ($n = 33$), 25,0 % — женщины ($n = 11$).

Анализ традиционных факторов сердечно-сосудистого риска включал в себя распространенность курения, артериальной гипертензии (далее — АГ), семейный анамнез ранней ИБС, индекс массы тела (далее — ИМТ). Результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1. — Характеристика исследуемых групп

Показатель	Пациенты с ИМ и острым ишемическим повреждением почек (n = 65)	Пациенты с ИМ и нормальной функцией почек (n = 44)
Возраст, годы (25; 75 %)	59,2 (53,0; 67,0)	58,0 (51,0; 67,0)
Мужской пол, % (n)	76,9 (50)	75,0 (33)
Курение, % (n)	23,1 (15)	22,7 (1)
АГ, % (n)	93,8 (61)	93,2 (41)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	20,0 (13)	18,2 (8)
ИМТ, кг/м ² (25; 75 %)	26,9 (25,0; 29,0)	27,0 (24,2; 29,0)

Примечание — достоверность различий показателей при сравнении с группой с нормальной функцией почек при $p < 0,05$.

Исследуемые группы не отличались по возрастному и половому составу, наличию традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, принимаемой амбулаторно-лекарственной терапии.

Всем пациентам с острым крупноочаговым ИМ проводилось рентгеноконтрастное ангиографическое исследование в условиях рентгеноперационной с применением цифровой ангиографической установки «INNOVA 3100» производства «General Electric Company» (США) с возможностью цифровой флюороскопии и фиксацией изображения в реальном времени на твердый диск. Для сосудистого доступа осуществлялась катетеризация бедренной или лучевой артерии. В ходе исследования для контрастирования коронарных артерий использовали неионное низкоосмолярное контрастное вещество «Омнипак» с концентрацией йода 350 мг/мл. После исследования проводился комплексный анализ коронарограмм, который включал в себя оценку преимущественного типа кровоснабжения сердца, наличия, локализации, протяженности, степени стенозирования просвета артерии и характера атеросклеротического поражения коронарного русла, количества пораженных сосудов.

В группе пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек стентирование коронарных артерий было выполнено у 86,15 % (n = 56) в группе с нормальной функцией почек — у 88,6 % (n = 39).

По данным исследований для пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек была характерна большая масштабность гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий, что выражалось в большем удельном весе лиц с многососудистым поражением коронарных артерий в отличие от результатов в группе пациентов с нормальной функцией почек: 61,5 (n = 40) против 22,7 % (n = 10), $\chi^2 = 15,9$ ($p < 0,001$) соответственно (рисунок 1).

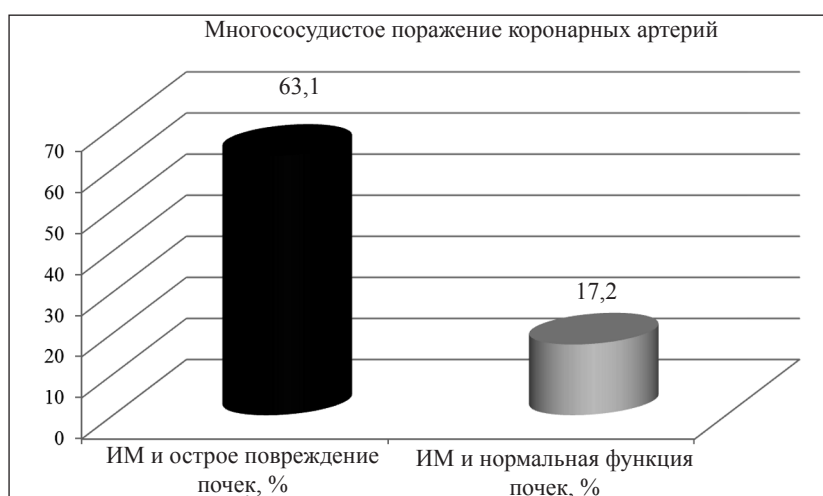


Рисунок 1. — Удельный вес пациентов с многососудистым гемодинамически значимым поражением коронарных артерий

Многососудистое поражение коронарного русла у пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек ассоциировалось с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) ($r = 0,41$; $p < 0,05$).

Анализ вида поражения инфаркт-связанной артерии выявил достоверно более высокий удельный вес пациентов с тромботической окклюзией инфаркт-связанной артерии в группе пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек по сравнению с группой пациентов с ИМ и нормальной функцией почек: 67,7 (n = 44) против 38,6 % (n = 17), $\chi^2 = 9,0$ ($p < 0,01$) соответственно (рисунок 2).

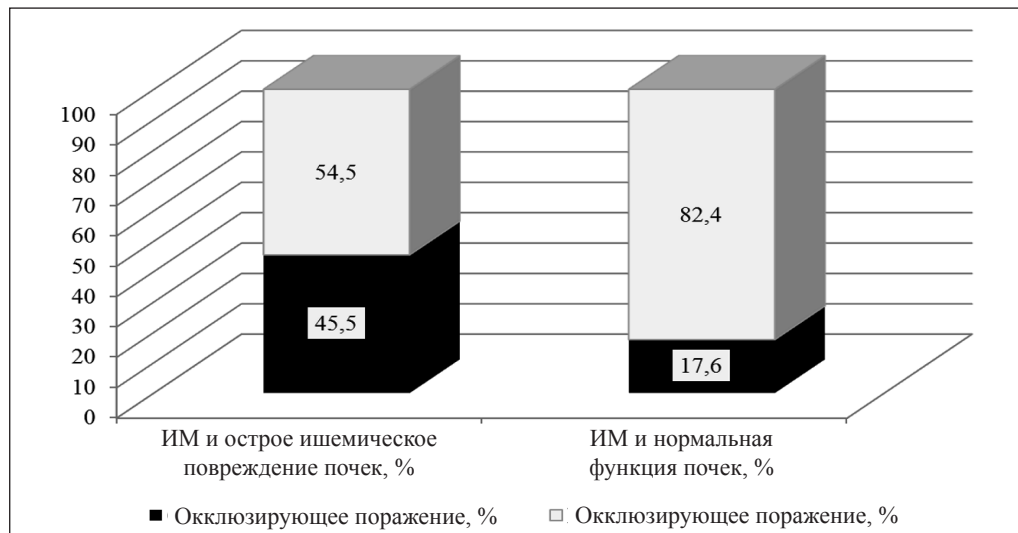


Рисунок 2. — Распределение пациентов с ИМ с острым ишемическим повреждением почек и нормальной функцией почек в зависимости от вида поражения инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиограмм

Анализ топографии окклюзирующего поражения инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиограмм показал, что в группе пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек достоверно чаще наблюдалось поражение передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (далее — ЛКА), чем в группе с ИМ и нормальной функцией почек: 45,5 (n = 20) против 17,6 % (n = 3), $\chi^2 = 4,0$ ($p < 0,05$) соответственно (таблица 2).

Таблица 2. — Топографическая диагностика окклюзирующего поражения инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиографии

Показатель, % (n)	Пациенты с ИМ и острым ишемическим повреждением почек (n = 65)	Пациенты с ИМ и нормальной функцией почек (n = 44)
Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА	45,5 (20)*	17,6 (3)
Диагональная ветвь ЛКА	4,5 (2)	5,9 (1)
Огибающая ветвь ЛКА	13,6 (6)	17,6 (3)
Ветвь тупого края	9,1 (4)	5,9 (1)
Правая коронарная артерия	31,8 (14)	52,9 (9)
Заднебоковая ветвь	2,3 (1)	0,0 (0)

* — достоверность различий показателей при сравнении с группой без повторного ИМ, $p < 0,05$.

Заключение. Состояние коронарного русла у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек характеризовалось большей масштабностью гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий, что выражалось в большем удельном весе лиц с многососудистым поражением коронарных артерий в сравнении с результатами в группе пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда и нормальной функцией почек (61,5 %, n = 41 против 22,7 %, n = 10; $\chi^2 = 15,9$; $p < 0,001$). Преимущественным видом поражения инфаркт-связанной артерии в группе

пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек была тромботическая окклюзия инфаркт-связанной артерии — 67,7 (n = 44) против 38,6 % (n = 17), $\chi^2 = 9,0$ (p < 0,01) в отличие от результатов в группе пациентов с ИМ и нормальной функцией почек.

Литература

1. Митьковская, Н. П. Кардиоренальный синдром при острой ишемической болезни сердца / Н. П. Митьковская, А. Н. Колядко, Д. М. Торопилов // Мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 19–23.
2. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type I patients: a systematic review and meta-analysis / W. Vandenberghe [et al.] // *Cardiorenal. Med.* — 2016. — Vol. 6, № 2. — P. 116–128.
3. Anderson, J. L. Acute myocardial infarction / J. L. Anderson, D. A. Morrow // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 376, № 21. — P. 2053–2064.
4. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review / S. Johansson [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2017. — Vol. 17, № 1. — P. 53.
5. Renal function on admission affects both treatment strategy and long-term outcomes of patients with myocardial infarction (from Polish Registry of Acute Coronary Syndromes) / M. Hawranek [et al.] // *Kardiol. Pol.* — 2017. — Vol. 75, № 4. — P. 332–343.

ANGIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND ACUTE ISCHEMIC RENAL DAMAGE

Brankouskaya A. Y.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

Health Care Institution “6th Minsk City Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

The article is devoted to the study of the features of coronary artery lesions of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and ischemic acute kidney injury. The analysis of coronary angiography data of 109 patients with acute myocardial infarction is presented in the article, taking into account the localization of the lesion, the type of lesion, and the presence of multivessel lesions.

Keywords: myocardial infarction, acute kidney injury, coronary angiography.

Поступила 08.06.2018

АТОРВАСТАТИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ И ПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ РИСК

Шолкова М. В., Доценко Э. А.

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

Реферат. Бронхиальная астма (далее — БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (далее — ХОБЛ) характеризуются высокой коморбидностью с сердечно-сосудистой патологией. Аторвастатин широко применяется для первичной и вторичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом. В работе оценивали влияние аторвастатина на сердечно-сосудистый и пульмональный риски у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: аторвастатин, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, сердечно-сосудистый риск SCORE, пульмонологический риск BODE.

Введение. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких являются самыми распространенными хроническими заболеваниями легких. Они характеризуются высокой степенью коморбидности с сердечно-сосудистой патологией. Более 45 % пациентов с ХОБЛ имеют гиперлипидемию и около 30 % страдают ишемической болезнью сердца (далее — ИБС) [1]. У таких пациентов более высокий кардиоваскулярный риск: как БА, так и ХОБЛ повышают относительный риск развития инфаркта миокарда в 1,5–2 раза [2, 3]. Коморбидные состояния при ХОБЛ существенно влияют на качество и продолжительность жизни пациентов, уменьшая вероятность полноценного контроля заболевания.

Риск смерти от сердечно-сосудистой патологии оценивается по широко распространенной шкале SCORE, которая включает такие показатели, как возраст, пол, статус курения, уровень систолического артериального давления (далее — САД) и общего холестерина (далее — ОХС) [4]. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (далее — ХС-ЛПВП) учитывается по дополнительным таблицам. Расчет

риска смерти от пульмонологической патологии по шкале BODE менее распространен в нашей стране. Она учитывает такие показатели, как индекс массы тела (далее — ИМТ), объем форсированного выдоха за первую секунду форсированного выдоха (далее — ОФВ1), уровень одышки по тесту mMRC (Medical Research Council scale) и результаты теста 6-минутной ходьбы (далее — ШМТ). Минимальный уровень риска — 0 баллов, максимальный — 10 баллов, риск смерти возрастает с каждым набранным баллом [5].

Аторвастатин является одним из самых распространенных лекарственных средств в мире, широко применяется для первичной и вторичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом. Однако влияние аторвастатина на состояние бронхолегочного аппарата и риск смерти от пульмонологической патологии остается неизвестным.

Цель работы — оценка влияния аторвастатина на сердечно-сосудистый и бронхопульмональный риск у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клиники. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. В исследование включались пациенты с БА и/или ХОБЛ в сочетании с гиперлипидемией.

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

В исследование включено 98 пациентов: 52 страдали ХОБЛ, 29 — бронхиальной астмой, у 17 диагностирован смешанный фенотип ХОБЛ-астма. Пациенты получали стандартную терапию астмы и ХОБЛ и случайным образом были разделены на две группы. В группе 1 (группа вмешательства) в дополнение к стандартной терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг/сут (РУП «Белмедпрепараты», РБ). В группе 2 (контроль) пациенты получали только стандартное лечение астмы и ХОБЛ. Наблюдение велось на протяжении 6 мес. с обследованием при включении (визит 1), затем через 4; 12 и 24 недели (визит 2; 3 и 4 соответственно).

Пациентам проводилось общеклиническое обследование, которое кроме физикального исследования включало самооценку выраженности симптомов заболевания по тест-опросникам: пациентам с ХОБЛ проводился САТ-тест (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Assessment Test), пациентам с БА — АСТ-тест (Asthma Control Test), пациентам со смешанным фенотипом астма-ХОБЛ выполнялись оба теста [6, 7]. Все обследованные оценивали уровень одышки по тесту mMRC. Также определяли сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE [4] и риск смерти от хронической пульмонологической патологии по шкале BODE [5]. ОФВ1 исследовался на спирографе «MAC-1» (РБ). ШМТ проводился при первом и последнем визите.

У пациентов изучали липидный профиль (уровень ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицеридов), однако с учетом требований расчета по шкале SCORE использовали ОХС. Биохимические исследования проводились на полуавтоматическом анализаторе «Clima MC-15» (Испания) с использованием биохимических наборов «Анализ Мед» (РБ).

Статистической обработкой данных проводилась с помощью программы «Statistica 10». При анализе данных с распределением, отличным от нормального, использовалась медиана (Me) и межквартильный интервал [Q25; Q75]; для сравнения данных применялись непараметрические статистические методы. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Социально-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Группы были сравнимы по соотношению пациентов, страдающих ХОБЛ и БА, и давности заболевания. Статистически значимых различий по полу, возрасту, ИМТ, статусу и интенсивности курения не отмечено. Группы были сравнимы по коморбидной соматической патологии, в частности, по частоте ИБС, артериальной гипертензии (далее — АГ), ХСН, сахарного диабета (далее — СД), злокачественных новообразований в анамнезе. Систолическое артериальное давление у пациентов обеих групп не превышало 139 мм рт. ст., диастолическое — 85 мм рт. ст.

Таблица 1. — Социально-демографическая и клиническая характеристика групп

Характеристика	Группа 1, аторвастатин (n = 61)	Группа 2, контроль (n = 37)	Достоверность различий
Диагноз: ХОБЛ, n [%] БА, n [%] ХОБЛ + БА, n [%]	30 [49,2] 19 [31,2] 12 [19,7]	22 [59,5] 10 [27] 5 [13,5]	p = 0,579
Давность заболевания, годы	5,0 [3; 10]	6 [3; 14]	p = 0,584
Возраст, годы Me [25 %; 75 %]	59 [56; 63]	57 [50; 62]	p = 0,062
Пол (муж.), n [%]	39 [63,9]	23 [62,3]	p = 0,968
ИМТ, кг/м ²	27,6 [24,5; 31,9]	27,6 [23,5; 29,9]	p = 0,479
Статус курения: курят в настоящем, n [%] курили в прошлом, n [%] никогда не курили, n [%]	20 [32,8] 25 [40,9] 16 [26,2]	14 [37,8] 13 [35,1] 10 [27,0]	p = 0,828
Интенсивность курения: пачко-лет	23 [13,8; 40]	20 [12,5; 40]	p = 0,995
ИБС, n [%]	22 [36,1]	8 [21,6]	p = 0,201
АГ, n [%]	47 [77,0]	29 [78,4]	p = 0,923
СД, n [%]	13 [21,3]	4 [10,8]	p = 0,291
Злокачественные новообразования в анамнезе, n [%]	2 [3,3]	1 [2,7]	p = 0,657

Динамика клинических показателей, необходимых для расчета индексов SCORE и BODE, у пациентов с ХОБЛ после 24 недель наблюдения представлена в таблице 2.

Таблица 2. — Динамика клинических показателей у пациентов с ХОБЛ (n = 52)

Показатель	Группа 1, аторвастатин (n = 30)		Группа 2, контроль (n = 22)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
ОХС, ммоль/л	6,2 [5,3; 6,9]	4,4 [4,1; 6,4]*	6,6 [5,2; 7,6]	5,7 [4,9; 6,0]
Возраст, годы	60 [57; 63]		56 [48; 61]	
САД, мм рт. ст.	132 [120; 140]	135 [120; 140]	130 [120; 140]	120 [120; 140]
ОФВ1, % от должного	55 [36; 68]	62 [44; 73]*	47 [30; 61]	57 [40; 68]
ИМТ, кг/м ²	25,8 [23,1; 28,4]	26,2 [24,1; 28,6]	26,5 [23,3; 29,9]	26,1 [20,7; 31,1]
САТ-тест, баллы	17 [11; 22]	13 [7,5; 22,5]	18 [14; 23]	21 [10; 23]
mMRC-тест, баллы	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]
ШМТ, м	350 [310; 385]	377,5 [322; 455]**	355 [325; 405]	390 [360; 480]*
SCORE, %	8,0 [5,0; 12,0]§	5,5 [3,5; 10,5]*	4,0 [2,0; 10,0]§	2,5 [1,0; 11,0]
BODE, баллы	2,5 [1,0; 4,0]	1,0 [0; 3,0]*	2,0 [1,0; 4,0]	1,5 [0,5; 3,5]*
* — достоверность различий между 1 и 4 визитом, p<0,05; ** — достоверность различий между 1 и 4 визитом, p<0,001; § — достоверность различий между 1 и 2 группами, p<0,05.				

У пациентов группы аторвастатина произошло снижение уровня ОХС с 6,2 [5,3; 6,9] до 4,4 [4,1; 6,4] ммоль/л (p = 0,007). Результаты теста ШМТ улучшились с 350 [310; 385] до 377,5 [322; 455] м (p = 0,005), ОФВ1 вырос с 55 [36; 68] до 62 [44; 73] % от должного (p = 0,017).

Риск смерти от сердечно-сосудистой патологии по шкале SCORE у пациентов с ХОБЛ в группе аторвастатина исходно был выше, чем в группе контроля (8,0 [5,0; 12,0] против 4,0 [2,0; 10,0] %, $p = 0,001$), что было связано с более высоким средним возрастом и большей долей пациентов, страдающих ИБС (10 человек в группе 1; 5 человек в группе 2). Через 24 недели наблюдения в группе аторвастатина риск по шкале SCORE составил 5,5 [3,5; 10,5] %, в группе контроля — 2,5 [1,0; 11,0] %. Снижение риска SCORE за 24 недели было достоверным только в группе аторвастатина ($p = 0,033$).

Риск пульмонологической смерти по шкале BODE снизился с 2,5 [1,0; 4,0] до 1,0 [0; 3,0] балла ($p = 0,023$). В группе у контроля пациентов также улучшились результаты теста ШМТ: с 355 [325; 405] до 390 [360; 480] м ($p = 0,046$); произошло некоторое снижение риска по шкале BODE с 2,0 [1,0; 4,0] до 1,5 [0,5; 3,5] балла ($p = 0,027$). Субъективная оценка выраженности симптомов ХОБЛ по САТ-тесту в группе контроля ухудшилась с 18 [14; 23] до 21 [10; 23] балла, тогда как в группе аторвастатина отмечалась позитивная динамика: 17 [11; 22] баллов исходно и 13 [7,5; 22,5] баллов через 24 недели ($p > 0,05$ для обеих групп). Показатели ИМТ, АД, mMRC-теста в обеих группах не изменились.

У пациентов с бронхиальной астмой в группе контроля клинические показатели на протяжении 24 недель не изменялись (таблица 3). В группе приема аторвастатина ОХС снизился с 6,6 [4,9; 7,0] до 5,3 [4,3; 6,7] ммоль/л ($p = 0,109$), ОФВ1 вырос с 69 [61; 77] до 78 [70; 94] % от должного ($p = 0,036$), степень контроля астмы по результатам АСТ-теста улучшилась с 10 [7; 14] до 14 [12; 21] баллов ($p = 0,038$), ИМТ снизился с 29,4 [26,6; 35,4] до 28,7 [26,1; 32,2] кг/м² ($p = 0,019$), а также улучшились результаты ШМТ: с 365 [300; 400] до 420 [375; 470] м ($p = 0,0005$).

Таблица 3. — Динамика клинических показателей у пациентов с БА (n = 29)

Показатель	Группа 1, аторвастатин (n = 19)		Группа 2, контроль (n = 10)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
ОХС, ммоль/л	6,6 [4,9; 7,0]	5,3 [4,3; 6,7]	6,9 [6,4; 8,1]	6,3 [3,9; 7,0]
Возраст, годы	57,0 [54,0; 63,0]		56,0 [50,0; 62,0]	
САД, мм рт. ст.	130 [120; 140]	140 [130; 150]	127,5 [125; 130]	125 [120; 140]
ОФВ1, % от должного	69 [61; 77]	78 [70; 94]*	66 [45; 88]	73 [56,5; 85,5]
ИМТ, кг/м ²	29,4 [26,6; 35,4]	28,7 [26,1; 32,2]*	27,7 [27,3; 30,0]	28,5 [25,5; 29,5]
АСТ-тест, баллы	10,0 [7; 14]	14,0 [12; 21]*	14,0 [8; 16]	14,5 [10; 20]
mMRC-тест, баллы	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 1,5]
ШМТ, м	365 [300; 400]	420 [375; 470]**	362,5 [350; 400]	407,5 [380; 440]
SCORE, %	3,0 [1,0; 8,0]	3,0 [2,0; 5,0]	4,0 [1,0; 15,0]	8,0 [1,0; 15,0]
BODE, баллы	1,5 [0; 2,0]	1,0 [0; 1,0]	1,0 [0; 2,0]	1,0 [0; 2,0]
* — достоверность различий между 1 и 4 визитом, $p < 0,05$; ** — достоверность различий между 1 и 4 визитом, $p < 0,001$.				

Динамика клинических показателей пациентов со смешанным фенотипом астма-ХОБЛ представлена в таблице 4. Уровень ОХС в группе 1 (прием аторвастатина) снизился за 24 недели с 6,9 [6,1; 7,7] до 3,8 [3,1; 5,6] ммоль/л ($p = 0,011$), субъективный уровень одышки по тесту mMRC уменьшился с 2,0 [1,5; 3,0] до 2,0 [1,0; 2,0] баллов ($p = 0,043$). Имелась тенденция к снижению сердечно-сосудистого (с 6,0 [3,0; 13,0] до 4,5 [3,0; 8,0] %, $p = 0,233$) и пульмонологического риска (с 3,5 [2,5; 4,5] до 3,0 [1,0; 5,0] баллов, $p = 0,06$). В группе контроля показатели статистически значимо не изменились.

Считается, что АСТ-тест предназначен для оценки степени контроля бронхиальной астмы, САТ-тест — выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ. Однако неясно, какой из тестов более пригоден для пациентов со смешанным фенотипом астма-ХОБЛ, поэтому при их обследовании мы использовали оба теста.

Таблица 4. — Сравнение пациентов со смешанным фенотипом астма-ХОБЛ (n = 17)

Показатель	Группа 1, аторвастатин (n = 12)		Группа 2, контроль (n = 5)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
ОХС, ммоль/л	6,9 [6,1; 7,7]	3,8 [3,1; 5,6]*	5,4 [5,3; 6,2]	5,7 [5,1; 6,2]
Возраст, годы	62,0 [57,0; 65,0]		62,0 [58,0; 64,0]	
САД, мм рт. ст.	140 [130; 140]	140 [130; 150]	130 [120; 130]	
ОФВ1, % от должного	45 [30,5; 62,5]	49 [35; 59]	49 [35,5; 62]	59,5 [35; 84]
ИМТ, кг/м ²	30,6 [26,5; 35,6]	29,1 [26,1; 35,2]	29,7 [23,0; 32,7]	30,8 [19,8; 34,5]
САТ-тест, баллы	23,5 [18,0; 25,0]	16,0 [12; 24]	18,5 [11,5; 24]	16,0 [10; 22]
АСТ-тест, баллы	12,0 [8; 13]	13,0 [10; 18]	14,0 [6; 15]	13,0 [12; 13]
mMRC-тест, баллы	2,0 [1,5; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]*	2,0 [1,0; 2,5]	2,0 [1,0; 2,0]
ШИМТ, м	310 [237; 392]	320 [240; 450]	385 [257; 417]	410 [360; 415]
SCORE, %	6,0 [3,0; 13,0]	4,5 [3,0; 8,0]	6,0 [4,0; 7,0]	5,0 [2,0; 8,0]
BODE, баллы	3,5 [2,5; 4,5]	3,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 5,0]	2,0 [1,0; 3,0]
* — достоверность различий между 1 и 4 визитом, p<0,05.				

С учетом схожих тенденций в динамике сердечно-сосудистого и пульмонологического риска у пациентов с ХОБЛ и БА мы посчитали целесообразным объединить их в одну группу лиц с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Динамика риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE в течение 24-х недель представлена в таблице 5. В группе 1 (прием аторвастатина) риск по шкале SCORE достоверно снизился с 6,0 [4; 12] % исходно до 5,0 [3,0; 8,0] % через 24 недели (p = 0,025). В группе контроля риск также несколько снизился, однако различия не достигали уровня статистической значимости: 4,0 [1; 10] % исходно и 3,0 [1,0; 11,0] % через 24 недели (p = 0,905).

Таблица 5. — Динамика сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE и пульмонологического риска по шкале BODE в течение 24 недель

Группы	1-я неделя		24-я неделя		Достоверность различий между визитами	
	SCORE, %	BODE, баллы	SCORE, %	BODE, баллы	SCORE	BODE
1 — аторвастатин (n = 61)	6,0 [4; 12]	2,0 [1,0; 2,0]	5,0 [3,0; 8,0]	1,0 [0; 3,0]	0,025	0,0014
2 — контроль (n = 37)	4,0 [1; 10]	2,0 [0; 4,0]	3,0 [1,0; 11,0]	1,5 [0; 3,0]	0,905	0,236

В группе аторвастатина индекс BODE достоверно снизился с 2,0 [1,0; 2,0] баллов исходно до 1,0 [0; 3,0] балла через 24 недели (p = 0,0014). В группе контроля показатель изменился недостоверно: исходно он составил 2,0 [0; 4,0] балла, через 24 недели — 1,5 [0; 3,0] балла (p = 0,236).

Заключение. Применение аторвастатина у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких приводит к снижению не только сердечно-сосудистого, но и пульмонологического риска. В первом случае риск по шкале SCORE на фоне приема аторвастатина снизился с 6,0 [4; 12] % исходно до 5,0 [3,0; 8,0] % через 24 недели (p = 0,025). В группе контроля риск изменился недостоверно: 4,0 [1; 10] % исходно и 3,0 [1,0; 11,0] % через 24 недели (p = 0,905).

Риск смерти от пульмонологической патологии по индексу BODE при приеме аторвастатина достоверно снизился с 2,0 [1,0; 2,0] баллов исходно до 1,0 [0; 3,0] балла через 24 недели (p = 0,0014). В группе контроля показатель изменился незначительно: исходно он составил 2,0 [0; 4,0] балла, через 24 недели — 1,5 [0; 3,0] балла (p = 0,236).

У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких прием аторвастатина приводит также к некоторому уменьшению выраженности симптомов заболевания по шкалам самооценки. Выраженность одышки по шкале MRC в группе аторвастатина уменьшилась с 2,0 [1,0; 3,0] баллов исходно

до 1,0 [1,0; 2,0] балла через 24 недели ($p = 0,0096$). В группе контроля уровень одышки изменился недостоверно: с 1,5 [1,0; 2,0] баллов исходно до 1,0 [1,0; 2,0] балла через 24 недели ($p = 0,173$).

Степень контроля астмы у пациентов с БА при приеме аторвастатина по АСТ-тесту улучшилась с 10,0 [6; 18] баллов исходно до 14,0 [12; 21] баллов через 24 недели ($p = 0,038$). В группе контроля результаты того же теста остались на одном уровне: 14,0 [8; 16] баллов исходно и 14,5 [10; 20] балла через 24 недели ($p = 0,865$). Степень выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ по результатам САТ-теста в обеих группах достоверно не изменилась.

Таким образом, прием аторвастатина у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких оказывает позитивное влияние на клиническое течение данной патологии, снижает сердечно-сосудистый риск и риск смерти от пульмонологических заболеваний. Оценку риска по шкалам SCORE и BODE у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и БА) целесообразно проводить независимо от нозологической формы патологии легких.

Литература

1. Smith, M. C. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD / M. C. Smith, J. P. Wrobel // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2014. — Vol. 9. — P. 871–888.
2. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis / K. J. Rothnie [et al.] // *BMJ Open.* — 2015. — Vol. 5, № 9. — P. e007824.
3. Asthma status and risk of incident myocardial infarction: a population-based case-control Study / D. W. Bang [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2016. — Vol. 4, № 5. — P. 917–923.
4. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. The Task for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / A. L. Catapano [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 39, № 37. — P. 2999–3058.
5. Cote, C. G. BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease / C. G. Cote, B. R. Celli // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2009. — Vol. 77, № 3. — P. 305–313.
6. Применение САТ-теста у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких / А. Н. Аргунова [и др.] // *Вестн. Сев.-Вост. федерал. ун-та им. М. К. Аммосова. Серия: Мед. науки.* — 2016. — № 3. — С. 18–20.
7. Жолондзь, Н. Н. Современные подходы к оценке контроля над бронхиальной астмой в клинической практике / Н. Н. Жолондзь, Н. В. Воронина // *Дальневосточ. мед. журн.* — 2013. — № 2. — С. 13–16.

ATORVASTATIN IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES: CARDIOVASCULAR AND PULMONARY RISKS

Sholkava M. V., Dotsenko E. A.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are characterized by high comorbidity with cardiovascular diseases. Atorvastatin is widely used for primary and secondary prevention of atherosclerosis.

To assess the effect of atorvastatin on cardiovascular and pulmonary risks in patients with chronic obstructive pulmonary diseases.

Atorvastatin reduces both cardiovascular and pulmonary risks in patients with asthma and COPD. Atorvastatin decreases cardiovascular risk by the SCORE scale from 6.0 [4; 12] to 5.0 [3.0; 8.0] % after 24 weeks ($p = 0,025$). The risk of pulmonary death by the BODE scale decreases from 2.0 [1.0; 2.0] to 1.0 [0; 3.0] points ($p = 0,0014$).

Keywords: atorvastatin, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cardiovascular risk SCORE, pulmonary risk BODE.

Поступила 11.06.2018

БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАДЕНИЙ С ВЫСОТЫ И ИЗ ДВИЖУЩЕГОСЯ АВТОМОБИЛЯ

Чучко В. А.

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

Реферат. Изучены секционные случаи падений с высоты и из движущегося автомобиля. Проанализированы механизм и особенности повреждения костей и внутренних органов. Выявлены сходства и различия в биомеханике и морфологии обоих видов травмы, пригодные для их дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: падение с высоты, падение из автомобиля, биомеханика, морфология, дифференциальная диагностика.

Введение. Данные литературы, следственная и судебно-медицинская экспертная практика свидетельствуют о том, что во многих секционных случаях дифференцирование падения с высоты и падения из движущегося автомобиля связано со значительными трудностями. Они обусловлены сходством механизма и морфологии указанных видов травмы [1, 5], а также недостаточной их изученностью [4, 6, 7]. Это снижает доказательную ценность судебно-медицинской экспертизы и ее эффективность для правоохранительных органов [2, 3].

Материалы и методы. Изучены материалы 487 смертельных случаев падения с высоты и 304 — из движущегося автомобиля. Исследование осуществлялось комплексным методом: морфологическая диагностика травмы; рентгенография повреждений костей; исследование костных препаратов, изъятых в процессе секций; биомеханическая характеристика наблюдений.

Результаты и их обсуждение. Основными факторами травматизации в обоих случаях являются удар о поверхность приземления или дорожное покрытие и общее сотрясение тела. Дифференцирующим отличием биомеханики травмы, обуславливающим различия в морфологии повреждений, следует считать неодинаковое направление действующей на тело силы инерции: вертикально — при падении с высоты, по касательной к поверхности дорожного покрытия — в случаях падения из движущегося автомобиля.

Для падения с высоты наиболее характерны закрытые оскольчатые переломы свода и основания черепа, линейные (поперечные и сагиттальные) и круговые переломы основания черепа, сочетание подбололочечных кровоизлияний с гемorragиями в ткань и желудочки головного мозга, ударные и противоударные очаги ушиба мозга.

При падении из движущегося автомобиля типичны закрытые линейные переломы свода и основания черепа, а также сочетание линейных или вдавленных переломов свода с оскольчатыми переломами основания, подбололочечные кровоизлияния и гемorragии в ткань и желудочки головного мозга, ударные очаги ушиба мозга.

По нашему мнению, отсутствие при падении из движущегося автомобиля оскольчатых или круговых переломов свода и основания черепа можно объяснить следующими особенностями механизма данной травмы: соударение головой всегда происходит при той или иной степени отклонения туловища от вертикальной оси за счет его сгибания и вращения в процессе падения. Это отклонение еще более возрастает после контакта головы с дорожным покрытием вследствие центробежного ускорения. Наши исследования показали, что в случаях падения из движущегося автомобиля в результате движения тела по параболе соударение головы с дорожным покрытием происходит под острым углом лобно-теменной, теменно-височной или теменно-затылочной областью, но не «центральной» отделом свода черепа, т. е. теменной областью. Указанные обстоятельства исключают возможность выраженной вертикальной травматической нагрузки на кости черепа как от первичного удара о дорожное покрытие, так и вследствие ударного воздействия позвоночника.

При падении с высоты наиболее часто травмируются шейный, затем поясничный и грудной отделы позвоночника. Шейные позвонки повреждаются только вследствие первичного соударения головой, грудные — в основном в результате соударения нижними конечностями, поясничные — лишь от падения на ноги или ягодичную область. Для первичного соударения головой характерны компрессионные переломы или переломы-вывихи одного-двух нижних шейных позвонков (преимущественно 5–6-го), отрыв атланта от основания черепа, перелом зубовидного отростка 2-го шейного позвонка. При первоначальном соударении ногами или ягодичной областью возникают изолированные или сочетанные компрессионные переломы 4, 5, 6-го грудных позвонков, переломы 12-го грудного, переломы-вывихи или переломы 12-го грудного и 1-го поясничного позвонков, переломы 1-го или 1–2-го поясничных позвонков (в некоторых случаях вертикальные или горизонтальные). При первичном ударе задней поверхностью тела отмечаются изолированные или сочетанные переломы дужек и остистых отростков 3–6-го грудных позвонков.

При падении из движущегося автомобиля повреждения шейного отдела позвоночника имеют место только при первичном соударении с дорожным покрытием головой; грудной и поясничный отделы травмируются лишь при соударении ногами или ягодичной областью. Для удара головой характерны изолированные компрессионные переломы одного-двух нижних шейных позвонков или сочетание переломов тел этих позвонков с повреждением их дужек. При соударении нижними конечностями или ягодичной областью отмечаются компрессионные переломы 12-го грудного, 12-го грудного и 1-го поясничного, 1–2-го поясничных позвонков.

В случаях падения с высоты локализация и характер переломов ребер зависят от области первичного и вторичного соударения тела с поверхностью приземления. При первичном соударении головой или нижними конечностями наблюдались множественные одно- или двусторонние симметричные паравертебральные и парастернальные переломы ребер, разрывы межреберных мышц и пристеночной плевры. Локали-

зация переломов ребер вследствие вторичного удара грудной клеткой после первоначального соударения головой или нижними конечностями зависит от ее поверхности, подвергшейся травме (срединно-ключичная, лопаточная или одна из подмышечных линий). При соударении плашмя ребра повреждаются только в результате первичной травматизации. Локализация переломов также связана с поверхностью грудной клетки, подвергшейся удару (двусторонние переломы только по срединно-ключичной или лопаточной линиям или же их сочетание с одно- или двусторонними переломами по одной из подмышечных линий).

В случаях падения из движущегося автомобиля переломы ребер наблюдались только при первичном соударении головой с последующей вторичной травматизацией грудной клетки. При падении на ноги они отсутствовали в связи с защитной реакцией потерпевших, вторично соприкасавшихся с дорожным покрытием преимущественно верхними конечностями, а также вследствие быстрого инерционного отклонения туловища, исключавшего паравертебральные переломы. Для первичного соударения головой характерны односторонние паравертебральные переломы 1 или 1–2-го ребер; двусторонние переломы четырех-шести ребер по среднеключичным или переднеподмышечной и среднеключичной линиям (начиная с 1 или 2-го ребер); односторонние переломы пяти-семи ребер по среднеключичной или переднеподмышечной линиям (начиная с 1, 2 или 3-го).

Важнейшим отличием в локализации переломов ребер при падении с высоты и из движущегося автомобиля является отсутствие в последнем случае множественных одно- и двусторонних паравертебральных и парастеральных переломов при соударении головой. Это объясняется соударением тела с дорожным покрытием под острым углом в связи с движением по параболе и быстрым отклонением туловища от вертикального положения после первичного соударения головой под действием центробежного ускорения. При этих обстоятельствах не происходит «насаживания» грудной клетки на позвоночник, как это имеет место в случаях падения с высоты.

При падении с высоты повреждения костей таза, как правило, возникали в результате непосредственного первичного или вторичного удара о поверхность приземления. Для падения с первичным ударом боковой поверхностью таза характерны односторонние оскольчатые переломы крыла подвздошной кости, распространяющиеся на вертлужную впадину или не захватывающие ее, а также односторонний оскольчатый перелом крыла подвздошной кости в сочетании с центральным вывихом бедра. При ударе передней поверхностью таза наблюдались двусторонние переломы обеих ветвей лонных костей с разрывом крестцово-подвздошных сочленений. При ударе задней поверхностью таза отмечались односторонние вертикальные переломы тела подвздошной кости, переломы обеих ветвей соответствующей лонной кости, поперечные переломы нижнего отдела крестца. Для падения с высоты со вторичным ударом о поверхность приземления боковой поверхностью типичными были односторонние горизонтальные переломы крыла подвздошной кости как изолированные, так и в сочетании с переломом горизонтальной ветви соответствующей лонной кости или разрывом лонного и крестцово-подвздошного сочленения с этой же стороны; односторонние вертикальные переломы тела подвздошной, обеих ветвей соответствующей лонной кости с расхождением крестцово-подвздошных сочленений; односторонние переломы горизонтальной ветви лонной кости с разрывом крестцово-подвздошного сочленения и переломы обеих ветвей соответствующей лонной кости; односторонние переломы горизонтальной ветви лонной и восходящего отдела седалищной кости; односторонние переломы только горизонтальной или вертикальной ветви лонной кости. При вторичном ударе передней поверхностью таза возникали двусторонние переломы горизонтальных ветвей лонных и восходящих отделов седалищных костей (с образованием в переднем полукольце костного фрагмента, напоминающего по форме бабочку) или такие же повреждения в сочетании с односторонним разрывом крестцово-подвздошного сочленения. В результате вторичного удара задней поверхностью тела образовывались односторонние вертикальные переломы тела подвздошной кости (изолированные или в сочетании с переломом горизонтальной ветви лонной кости с той же стороны), изолированные поперечные переломы нижнего отдела крестца. При вторичном ударе ягодичной областью наблюдались изолированные поперечные переломы копчика, а также односторонние переломы восходящей ветви лонной кости.

При падении из движущегося автомобиля повреждения таза возникали в результате первичного или вторичного соударения с дорожным покрытием только боковым его отделом или ягодичной областью. В случаях удара боковым отделом наблюдались следующие повреждения: центральный вывих бедра с разрывом соответствующего крестцово-подвздошного сочленения или переломом восходящей ветви седалищной кости; оскольчатый перелом крыла подвздошной кости (изолированный или с разрывом лонного сочленения); односторонний перелом горизонтальной ветви лонной кости (изолированный или с разрывом симфиза или с расхождением крестцово-подвздошного сочленения с этой же стороны). При соударении ягодичной областью возникал двусторонний оскольчатый перелом седалищных бугров (изолированный или с разрывом симфиза, или с расхождением одного или обоих крестцово-подвздошных сочленений);

односторонний перелом восходящей ветви седалищной кости (изолированный или с поперечным переломом нижнего отдела копчика).

При обоих видах травмы переломы грудины, как правило, прямые, преимущественно в месте соединения рукоятки с телом; переломы лопаток единичные, односторонние, оскольчатые; переломы ключиц односторонние, в основном не прямые, косые, с локализацией в средней трети.

Для падения с высоты характерными являются следующие повреждения верхних конечностей: *плечевая кость* — поперечный, косой, вколоченный абдукционный или аддукционный перелом хирургической шейки; косой, оскольчатый одно- или двусторонний диафизарный перелом; внутрисуставной над-, чрезмышелковый (Т- или У-образный) перелом; перелом наружного или внутреннего мышелка; вывих в плечевом суставе; *локтевая кость* — внутрисуставной поперечный или оскольчатый перелом локтевого отростка; косой, оскольчатый, поперечный одно- или двусторонний диафизарный перелом; *лучевая кость* — поперечный перелом головки; косой, оскольчатый, поперечный одно- или двусторонний диафизарный перелом; оскольчатый, поперечный, косой, вколоченный перелом в дистальном метафизе или нижнем эпифизе; *локтевая и лучевая кости* — сочетание изолированного внутрисуставного поперечного или оскольчатого перелома локтевого отростка с переломом верхнего эпифиза луча; оскольчатый внутрисуставной перелом проксимальных эпифизов; косой, оскольчатый, поперечный, одно- или двусторонний диафизарный перелом; оскольчатый, поперечный, косой, вколоченный перелом в дистальном метафизе или нижнем эпифизе; задний вывих в локтевом суставе; перелом локтевой кости в верхней трети и вывих головки лучевой кости (перелом Монтеджи); перелом лучевой кости в комбинации с вывихом дистального эпифиза локтевой (перелом Дюпюитрена); *ладьевидная кость* — поперечный перелом; *ладьевидная и полулунная кости* — поперечный перелом ладьевидной кости в комбинации с вывихом полулунной; *пястные кости* — вывих нескольких костей 2–5 пальцев; *фаланги пальцев* — перелом основной фаланги одного из пальцев.

Характер и локализация повреждений нижних конечностей в случаях падения с высоты: *бедренная кость* — косой, поперечный, оскольчатый, вколоченный перелом шейки; косой, поперечный, спиральный, вколоченный одно- или двусторонний диафизарный перелом; вывих в тазобедренном суставе; *надколенник* — поперечный или оскольчатый перелом; *большеберцовая кость* — перелом наружного или внутреннего мышелка; косой, оскольчатый, спиральный, поперечный, вколоченный одно- или двусторонний диафизарный перелом; перелом лодыжки; *малоберцовая кость* — косой, оскольчатый, спиральный, поперечный, вколоченный одно- или двусторонний диафизарный перелом; перелом лодыжки; *больше- и малоберцовые кости* — косой, оскольчатый, спиральный, поперечный, вколоченный одно- или двусторонний диафизарный перелом; перелом обеих лодыжек в комбинации с переломом заднего края большеберцовой кости (перелом Десто); перелом внутренней лодыжки с надлодыжечным переломом малоберцовой кости; перелом обеих лодыжек; *пяточная кость* — одно- или двусторонний компрессионный перелом; *пяточная и таранная кости* — сочетанный компрессионный перелом; *плюсневые кости* — перелом одной или нескольких.

При падении из движущегося автомобиля переломы костей верхних и нижних конечностей единичные и не могут быть использованы для судебно-медицинской диагностики, а тем более для дифференцирования этого вида травмы.

Повреждения органов грудной полости, возникающие от непосредственной травматизации грудной клетки (первичное или вторичное соударение) при падении с высоты и из движущегося автомобиля, характеризуются проникающими и непроникающими разрывами сердца, очаговыми кровоизлияниями в миокард; надрывами легких, обширными глубокими и подплевральными кровоизлияниями; сквозными и несквозными разрывами аорты преимущественно в нисходящей части дуги. Только в случаях падения с высоты наблюдался центральный разрыв легочной ткани. Повреждения паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства, образующиеся от непосредственного травматического воздействия (первичный или вторичный удар), при обоих видах травмы представлены единичными глубокими разрывами и обширными интрапеченными субкапсулярными кровоизлияниями. Центральный разрыв печени наблюдался только в случаях падения с высоты. При обоих видах падений в результате удара отмечаются очаговые кровоизлияния в стенку желудка; одиночные проникающие разрывы тонкого и толстого кишечника; кровоизлияния и разрывы брыжейки тонкой кишки. Лишь в случаях падения с высоты мы наблюдали разрывы пищевода и двенадцатиперстной кишки, желудка и диафрагмы.

Выводы:

1. Основными факторами травматизации при падении с высоты и из движущегося автомобиля являются удар о поверхность приземления или дорожное покрытие и общее сотрясение тела. Дифференцирующим отличием биомеханики травмы, обуславливающим различия в морфологии повреждений, следует считать неодинаковое направление действующей на тело силы инерции: вертикально — при падении с высоты, по касательной к поверхности дорожного покрытия — в случаях падения из движущегося автомобиля.

2. Выявленные различия в механизме травматизации тела при обоих видах падений обуславливают формирование строго специфических морфологических комплексов, пригодных для дифференциальной диагностики падения с высоты и из движущегося автомобиля.

3. Морфологической основой экспертного дифференцирования падений с высоты и из движущегося автомобиля являются особенности переломов костей: черепа, ребер, позвоночника и таза. Повреждения внутренних органов для этой цели имеют вспомогательное значение.

Литература

1. Загрядская, А. П. Судебно-медицинское определение механизма транспортной травмы / А. П. Загрядская. — Горький, 1976. — С. 16–17.
2. Матышев, А. А. Механизм образования повреждений при прямом свободном падении с высоты / А. А. Матышев // 2-й Всесоюз. съезд суд. медиков : тез. докл. — М. ; Минск, 1982. — С. 246–248.
3. Матышев, А. А. Координированное падение с высоты / А. А. Матышев, А. Н. Лебедев // 3-й Всесоюз. съезд суд. медиков : тез. докл. — М. ; Одесса, 1988. — С. 136–138.
4. Татур, А. А. Трахеобронхиальная травма / А. А. Татур // Белорус. мед. журн. — 2005. — № 1. — С. 11–13.
5. Чучко, В. А. Механогенез повреждений позвоночника при автомобильной травме и падении с высоты / В. А. Чучко, В. С. Артюшкевич, М. М. Цивес // Вопр. криминологии, криминалистики и судебной экспертизы. — Минск, 2005. — С. 87–90.
6. Aho, A. J. Rupture of the pericardium with luxation of the heart after blunt trauma / A. J. Aho, E. A. Yanttinen, O. L. Nelimarkka // J. Trauma. — 1987. — Vol. 27, № 5. — P. 560–563.
7. Yamada, H. Tracheobronchial injury in blunt and penetrating chest trauma / H. Yamada, J. R. Gibbons // Chest. — 1994. — Vol. 106, № 1. — P. 74–78.

BIOMECHANICAL AND MORPHOLOGICAL CRITERIA FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FALLS FROM HEIGHT AND FROM A MOVING VEHICLE

Chuchko V. A.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Sectional cases of falls from a height and from a moving vehicle were studied. The mechanism and features of damage to bones and internal organs are analyzed. Similarities and differences in the biomechanics and morphology of both types of trauma, suitable for their differential diagnosis, are revealed.

Keywords: fall from a height, fall from a vehicle, biomechanics, morphology, differential diagnosis.

Поступила 18.06.2018

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ САРКОИДОЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Суркова Л. К., Бородина Г. Л., Шпаковская Н. С., Дюсьмикеева М. И.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь;

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

Реферат. Саркоидоз — это полисистемное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется развитием иммунного воспаления и формированием эпителиоидно-клеточных гранул в различных органах и тканях, главным образом в легких и лимфатических узлах средостения, с исходом в фиброзирование или рассасывание.

В последние 40 лет отмечается рост заболеваемости саркоидозом органов дыхания как во всем мире, так и в Республике Беларусь [1–3].

Диагноз саркоидоза должен верифицироваться морфологически. Морфологическую верификацию следует проводить во всех случаях после выявления рентгенологических изменений в лимфатических узлах средостения и/или легочной ткани независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений болезни [4].

Ценность морфологической диагностики неразрывно связана с техникой взятия материала. В последние годы возможности диагностики значительно расширились в связи с широким внедрением в практику видеоторакоскопических малоинвазивных методов хирургической биопсии легких и лимфатических узлов средостения.

Цель работы — уточнение гистологических критериев и определение возможности морфологической верификации саркоидоза органов дыхания при использовании современных малоинвазивных хирургических методов биопсии.

Материалы и методы. Ретроспективно проведен анализ биопсийного материала, поступавшего в Республиканский консультативный фтизиопульмонологический центр в 2015–2017 гг., от 296 пациентов, которым проводилась биопсия легких, лимфатических узлов и других тканей с использованием видеоторакоскопии (249) и других видов биопсии (47) с целью морфологического подтверждения саркоидоза либо дифференциальной диагностики с туберкулезом и другими гранулематозами. Гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином, выборочно — по Ван-Гизону.

Исследовали биопсийный материал: лимфатические узлы — 156 образцов (52,71 %), легкие — 60 (20,27 %), одновременно легкие и лимфоузлы — 26 (8,79 %), легкие и плевра — 7 (2,36 %), кожа — 20 (6,76 %), другие локализации — 27 (9,12 %).

Дополнительно проводилось молекулярно-генетическое исследование биоптатов легких и/или лимфатических узлов с использованием автоматизированной технологии ПЦР в режиме реального времени для быстрого и одновременного выявления туберкулеза и устойчивости к рифампицину (анализ Xpert MTB/Rif фирмы Cepheid). Исследованы 30 блоков биопсийного материала легких и лимфатических узлов.

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет прикладных программ «Statistica 10.0».

Результаты и их обсуждение. Наиболее часто поражались лимфатические узлы или легкие — 72,9 % (216/296) (таблица 1). Интраторакальная локализация (легкие, лимфоузлы, плевра) отмечалась в 93,6 % (249/296) случаев.

В исследовании участвовало 109 мужчин и 187 женщин. Средний возраст составил: мужчины — 36,7±1,2 года, женщины — 47,3±1,1.

Таблица 1. — Локализация гранулематозного воспаления у вновь выявленных пациентов с саркоидозом за 2015–2017 гг.

Годы	Всего	Лимфоузлы, абс./% (95 % ДИ)	Легкие, абс./% (95 % ДИ)	Легкие и лимфоузлы, абс./% (95 % ДИ)	Легкие и плевра, абс./% (95 % ДИ)	Кожа, абс./% (95 % ДИ)	Другие локализации, абс./% (95 % ДИ)
2015	105	61/58,1 (48,7–67,5)	21/20,0 (12,3–37,7)	6/5,7 (1,3–10,1)	–	5/4,8 (0,7–8,9)	12/11,42 (5,3–17,5)
2016	95	46/48,3 (38,2–58,3)	18/19,0 (11,1–26,9)	10/10,5 (4,3–16,7)	3/3,2 (-0,3–6,7)	8/8,4 (2,8–13,9)	10/10,52 (4,3–16,7)
2017	96	49/51,0 (40,9–61,0)	21/21,9 (13,6–30,2)	10/10,4 (4,3–16,5)	4/4,16 (0,2–8,1)	7/7,3 (2,1–12,5)	5/5,20 (0,7–9,6)
Всего	296	156/52,71 (47,0–58,4)	60/20,27 (15,7–24,9)	26/8,79 (5,6–12,0)	7/2,36 (0,6–4,1)	20/6,76 (3,9–9,7)	27/9,12 (5,8–12,4)
P ₁₋₂							
P ₁₋₃					<0,05, если 1 = 0		
P ₂₋₃							

Вновь выявленный саркоидоз чаще регистрировался у женщин, доля которых составила 63,17 % от общего числа пациентов, 2/3 женщин были в возрасте 31–60 лет, с пиком заболевания саркоидозом в 51–60 лет (24,56 %, p<0,01). У мужчин заболевание проявлялось в более молодых возрастных группах с пиком заболеваемости в 21–30 (30,3 %, p<0,01) и 31–40 лет (33,3 %, p<0,05).

Известно, что саркоидная гранулема имеет стадийность развития с исходом в рассасывание либо фиброзирование и гиалиноз [4, 5]. На всех этапах развития гранулемы в ее формировании принимают участие цитокины, способствующие межклеточному взаимодействию макрофагов, лимфоцитов и фибробластов [6].

Основным морфологическим субстратом исследуемого биопсийного материала лимфатических узлов и легких являлась эпителиоидно-клеточная гранулема конгломерирующего характера у 58,11 % (172/296) пациентов, что характерно для описываемой в большинстве работ типичной картины саркоидоза (таблица 2).

Отсутствие некроза в гранулемах было установлено в 67,23 % (199/296) наблюдений.

Одновременно с гранулемами отмечено развитие выраженного распространенного фиброза и гиалиноза у 30,4 % (190/296) пациентов. Наиболее часто выявлялись свежие гранулемы в сочетании с гранулемами с признаком фиброзирования, рассасывания, дистрофически измененными эпителиоидными и гигантскими многоядерными клетками, гиалинизирующиеся гранулемы. Многочисленные гигантские многоядерные клетки определялись в 12,17 % случаев.

У 45,7 % (85/196) пациентов было выявлено тотальное замещение ткани лимфатического узла рубцово-склеротическими полями, свежими и фиброзирующимися гранулемами.

Таблица 2. — Частота различных морфологических изменений при анализе биопсийного материала

Годы	Всего	Легочный фиброз, абс./% (95 % ДИ)	Тотальное замещение лимфоузла, абс./% (95 % ДИ)	Конгломерирующие гранулемы, абс./% (95 % ДИ)	Гигантские многоядерные клетки, абс./% (95 % ДИ)	Фиброзирующиеся и гиалинизирующиеся гранулемы, абс./% (95 % ДИ)	Выраженный фиброз и гиалиноз, абс./% (95 % ДИ)	Перигранулемный фиброз, абс./% (95 % ДИ)	Кольцевидный фиброз, абс./% (95 % ДИ)	Некроз в центре гранулем, абс./% (95 % ДИ)	Некроз вне гранулем, абс./% (95 % ДИ)	Некроз в центре и вне гранулем, абс./% (95 % ДИ)	Гранулемы без некроза, абс./% (95 % ДИ)	Гранулемы на разных стадиях развития, абс./% (95 % ДИ)
2015	105	7/26 26,9 (18,4–35,4)	27/68/ 39,7 (30,3–49,0)	69/ 65,7 (56,6–74,8)	10/9,5 (3,9–15,1)	12/ 11,4 (5,3–17,5)	32/ 30,5 (21,7–39,3)	31/ 29,5 (20,8–38,2)	7/ 6,7 (1,9–11,5)	14/ 13,3 (6,8–19,8)	17/ 16,2 (9,1–23,2)	9/ 8,6 (3,2–13,9)	65/ 61,9 (52,6–71,2)	11/ 10,5 (4,6–16,3)
2016	95	8/32 25,0 (16,3–33,7)	28/57 49,1 (39,0–59,1)	58/ 61,1 (51,3–70,9)	15/ 15,8 (8,4–23,1)	13/ 13,7 (6,8–20,6)	27/ 28,4 (19,3–37,4)	14/ 14,7 (7,6–21,8)	5/ 5,3 (0,8–9,8)	11/ 11,6 (5,2–18,0)	2/ 2,1 (–0,8–4,9)	13/ 13,7 (6,8–20,6)	69/ 72,6 (63,3–81,5)	10/ 10,5 (4,3–16,6)
2017	96	4/35 11,4 (5,0–17,7)	30/61 49,2 (39,2–59,2)	45/ 46,9 (36,9–56,9)	11/ 11,5 (5,1–17,9)	15/ 15,6 (8,3–22,8)	31/ 32,3 (22,9–41,6)	28/ 29,2 (20,1–38,3)	8/ 8,3 (2,8–13,8)	13/ 13,6 (6,7–20,4)	8/ 8,3 (2,8–13,8)	10/ 10,4 (4,3–16,5)	65/ 67,7 (58,3–77,0)	13/ 13,6 (6,7–20,4)
Всего	296	19/93 20,43 (15,8–25,0)	85/186 45,7 (40,0–51,4)	172/ 58,11 (52,4–63,7)	36/ 12,17 (8,4–15,9)	40/ 13,52 (9,6–17,4)	90/ 30,41 (25,1–35,6)	73/ 24,67 (19,7–29,6)	20/ 6,76 (3,9–9,6)	38/ 12,84 (9,0–16,6)	27/ 9,13 (5,8–12,4)	32/ 10,81 (7,3–14,3)	199/ 67,23 (61,9–72,6)	34/ 11,49 (7,8–15,1)
P1-2								<0,05			<0,001			
P1-3		<0,001		<0,05										
P2-3		<0,001		<0,01				<0,01			<0,01			

В легких постоянно выявлялись как свежие, так и с признаками фиброзирования гранулемы, образующие конгломераты. В стадии фиброзных изменений гранулемы замещались фибропластическими элементами, ретикулиновые волокна превращались в коллагеновые преимущественно 1-го типа. Для саркоидных гранул было характерно развитие перигранулематозного фиброза (в 24,67 % случаев) с наличием вокруг гранул концентрически расположенных коллагеновых волокон.

Особенностью клеточно-структурных проявлений саркоидоза явилось преобладание вариантов с выраженными фиброзными изменениями и гиалинозом в 55,06 % (163/296) случаях, частота которых увеличилась за последние годы с 43,15 (41/95) до 61,45 % (59/96) ($p < 0,01$) случаев.

При изучении морфологических параметров саркоидоза органов дыхания за 2015–2017 гг. выявлено уменьшение по сравнению с предыдущими годами объема гранулематоза ($p < 0,05$), достоверно увеличилась распространенность перигранулематозного фиброза ($p < 0,05$), возрасли число фиброзирующих гранул, распространенность и выраженность гиалиноза и фиброза (различие статистически не достоверно), отмечена высокая частота развития некроза в центре и вне гранулем ($p < 0,001$) (таблица 2).

Вопрос о соответствии клинических проявлений каким-либо морфологическим особенностям гранулематозного воспаления остается в научной литературе открытым. Большинство авторов указывает на отсутствие какого-либо соответствия клинических проявлений саркоидоза морфологическим особенностям [4, 5].

Соответствие клинико-рентгенологических стадий саркоидоза морфологическим стадиями развития гранулематозного воспаления нами не отмечено.

Известно, что морфологические проявления гранулематозного воспаления при саркоидозе определяются генетически обусловленными особенностями иммунного ответа [7]. Считается, что при преобладании клеточных (Тх1) иммунологических реакций морфологически определяется гранулематозный процесс и высокая продукция цитокинов. У лиц с саркоидозом легких развитие прогрессирующего фиброза происходит на фоне снижения равновесия цитокинов Тх1/Тх2 в сторону последнего [8].

Пролиферативная (гиперпластическая) и гранулематозная морфологические стадии саркоидоза являются морфологическим отражением выраженности напряжения клеточного иммунитета, в то время как преобладание фиброза и гиалиноза служит морфологическим признаком иммунологического истощения [5].

Высокая частота развития распространенного выраженного фиброза и гиалиноза при саркоидозе органов дыхания на фоне угнетения гранулематозного компонента в наших наблюдениях свидетельствует в пользу более позднего выявления саркоидоза на фоне продукции цитокинов Тх2 и иммунологического истощения.

Считается, что развитие некроза свидетельствует о высокой активности клеток макрофагального звена [5]. Частота развития фибриноидного некроза при саркоидозе отмечена нами в 32,77 % (97/296) случаев, некроз имел место только вне гранулем в 9,13 % (27/296) и одновременно в центре и вне гранулем в 10,8 % (32/296) случаев.

В литературе описано, что иногда цитоплазма гигантских многоядерных клеток может содержать включения: астероидные тельца, тельца Шауманна, кристаллоподобные включения, тельца Хамазаки-Везенберга.

На нашем материале включения астероидных телец встречались в 1,3 % случаев и диагностического значения не имели.

Таблица 3. — Частота морфологической верификации саркоидоза у вновь выявленных пациентов за 2015–2017 гг.

Годы	Всего	Морфологический диагноз саркоидоза, абс./% (95 % ДИ)	Диагноз саркоидоза вероятен, абс./% (95 % ДИ)	Трудность дифференцированной диагностики саркоидоза и туберкулеза, абс./% (95 % ДИ)	Саркоидоз на фоне ОТИ, абс./% (95 % ДИ)	Саркоидная реакция, абс./% (95 % ДИ)	Некротизирующий саркоидный гранулематоз, абс./% (95 % ДИ)	Трудности дифференцированной диагностики из-за малого объема биоптата, абс./% (95 % ДИ)	Трудности дифференцированной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции, абс./% (95 % ДИ)
2015	105	69/65,7 (56,6–74,8)	9/8,6 (3,2–13,9)	12/11,4 (5,3–17,5)	9/8,6 (3,2–13,9)	4/3,8 (0,1–7,4)	2/1,9 (-0,7–4,5)		
2016	95	62/65,3 (55,7–74,8)	7/7,4 (2,1–12,6)	7/7,4 (2,1–12,6)	9/9,5 (3,6–15,4)	2/2,1 (-0,8–4,9)	3/3,2 (-0,3–6,7)	4/4,2 (0,2–8,2)	1/1,1 (-1–3,2)
2017	96	72/75,0 (66,3–83,7)	7/7,3 (2,1–12,5)	9/9,4 (3,5–15,2)	1/1,05 (-1–3,1)	–	–	4/4,2 (0,2–8,2)	3/3,1 (-0,4–6,6)
Всего	296	203/68,59 (62,2–75)	23/7,77 (4,1–11,5)	28/9,46 (5,4–13,5)	19/6,42 (3,0–9,8)	6/2,03 (0,09–3,9)	5/1,69 (-0,08–3,5)	8/2,71 (0,5–4,9)	4/1,36 (-0,2–2,9)
P ₁₋₂								<0,05, если 1 = 0	
P ₁₋₃								<0,05, если 1 = 0	
P ₂₋₃					<0,001	<0,05, если 3 = 0			

При саркоидозе легких структура легочной ткани подвергается изменениям в результате гранулематозного процесса, поражения бронхов мелкого калибра и сосудов, склеротических изменений. Однако, как правило, глубокого ремоделирования легочной ткани не выявляется, что связано, по мнению ряда авторов, с тем, что гранулематозный процесс в легочной ткани не затрагивает бронхиолоальвеолярную переходную зону, являющуюся нишей стволовых клеток легочного эпителия и стромы [9].

Точный морфологический диагноз саркоидоза при пересмотре гистологических препаратов был верифицирован в 68,59 % случаев (203/296), вероятный диагноз саркоидоза установлен у 23 из 296 пациентов, что составило 7,77 % (таблица 3).

Сложность диагностики саркоидоза общеизвестна, в связи с чем имеет место как гипо-, так и гипердиагностика саркоидоза. Диагностика саркоидоза особенно сложна при исследовании на небольшом объеме материала биопсии.

При анализе биопсийного материала трудности дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза возникли у 9,46 % (28/296) пациентов, а в 2,71 % (8/296) случаев не представлялось возможным высказаться определенно как в пользу саркоидоза, так и туберкулеза из-за малого объема материала биоптата. При дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза без развития казеозного некроза по морфологическим параметрам нозологически различить эти заболевания не представляется возможным.

Во всех случаях затруднений при дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза были проведены молекулярно-генетические исследования биоптатов.

Негативный результат в отношении ДНК МБТ при молекулярно-генетическом исследовании биоптата являлся дополнительным критерием при дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза.

При развитии выраженного фиброза и гиалиноза, особенно в лимфатических узлах, невозможно было исключить наличие саркоидоза на фоне излеченного туберкулеза в виде остаточных посттуберкулезных изменений в 6,42 % (19/296) наблюдений. Суммарно саркоидоз был установлен либо подтвержден гистологически в 82,77 % (245/296) случаев. У 6 (2,03 %) пациентов была установлена в региональных или шейных лимфатических узлах саркоидная реакция при карциноме щитовидной железы, в 1,3 % случаев (4/296) дифференциальная диагностика саркоидоза и саркоидной реакции была затруднена из-за небольшого объема биоптата. Саркоидная реакция отличалась ограниченностью гранулематозных изменений и была ассоциирована с другим патологическим процессом.

У 5 (1,69 %) пациентов при морфологической дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза, преобладании коагуляционного некроза и гранулематозных васкулитов в легких был установлен некротизирующий саркоидный гранулематоз.

Заключение. Своеобразие морфологических изменений при саркоидозе органов дыхания обусловлено сочетанием эпителиоидно-клеточных гранул с разной степенью выраженности фиброза и некроза.

Выявленные патоморфологические особенности должны способствовать большей индивидуализации лечебного подхода с учетом неоднородности патологического процесса.

Собственные наблюдения указывают на сложность дифференциальной морфологической диагностики саркоидоза с туберкулезом в 12,16 % случаев.

Дополнительное использование молекулярно-генетического исследования биопсийного материала с негативным результатом для исключения туберкулеза позволяет улучшить качество и повысить достоверность морфологической верификации саркоидоза.

Детальные клинико-морфологические сопоставления при саркоидозе остаются актуальными в плане выделения клинико-морфологических фенотипов и прогнозирования течения болезни.

Литература

1. Бородин, Г. Л. Динамика заболеваемости и распространенности саркоидоза в Республике Беларусь / Г. Л. Бородин // Мед. журн. — 2005. — № 4. — С. 28–30.
2. Clinical presentation of sarcoidosis / D. Valeyre [et al.] // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 36, № 1. — P. 336–351.
3. Визель, А. А. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Н. Б. Амиров // *Вестн. современ. клинич. медицины.* — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С. 66–73.
4. Диагностика и лечение саркоидоза (Резюме Федеральных согласительских клинических рекомендаций) / А. Г. Чучалин [и др.] // *Вестн. современ. клинич. медицины.* — 2014. — Т. 7, вып. 4. — С. 62–70.
5. Саркоидоз : учеб.-метод. пособие / под ред. А. Г. Чучалина. — Казань, 2010. — 58 с.
6. Outcome of sarcoidosis / S. Nagai [et al.] // *Clin. Chest. Med.* — 2008. — Vol. 29, № 3. — P. 565–574.
7. Макарова, О. В. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при Тх1 и Тх2-типе иммунного ответа / О. В. Макарова, Л. П. Михайлова // *Арх. патологии.* — 2008. — № 6. — С. 48–53.
8. Изменение спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких / С. А. Терпигоров [и др.] // *Терапевт. арх.* — 2013. — Т. 85, № 3. — С. 23–27.

9. Морфологические, иммунологические и радиологические проявления ремоделирования легочной ткани при саркоидозе / Е. А. Коган [и др.] // Арх. патологии. — 2012. — Т. 74, № 3. — С. 37–43.

VARIABILITY OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN SARCOIDOSIS OF THE RESPIRATORY ORGANS AND THE POSSIBILITY OF DIAGNOSIS IN MODERN CONDITIONS

Surkova L. K., Borodina G. L., Shpakovskaya N. S., Dyusmikeeva M. I.

State Institution "Center of Pulmonology and Phthisiology", Minsk, Republic of Belarus;

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The variability of morphological manifestations of sarcoidosis of the respiratory organs caused by a combination of epithelioid cell granulomas with varying degrees of fibrosis and necrosis was revealed.

Histologically the diagnosis of sarcoidosis was made in 82.77 % of patients, and another pathology was detected in 3.72 % of cases. In 12.17 % of cases, diagnostic difficulties were noted in the differential morphological diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis.

An additional molecular genetic study of a biopsy material with a negative result to exclude tuberculosis allowed us to increase the reliability of morphological verification of sarcoidosis.

Keywords: respiratory sarcoidosis, pathomorphology of sarcoidosis, histological diagnosis.

Поступила 13.06.2018

ВЛИЯНИЕ ТИПА ЖИРООТЛОЖЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ

Царева С. Н., Царев В. П., Царева Н. В.

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

Реферат. По разным данным ожирением страдает от 20 до 30 % женщин детородного возраста. Оно влияет на их репродуктивную систему и функцию внешнего дыхания. Однако взаимосвязь между этими параметрами при различных типах жировоголожения у женщин детородного возраста, страдающих ожирением, изучена недостаточно. В работе оценено влияние типа жировоголожения на показатели функции внешнего дыхания и репродуктивную функцию у женщин детородного возраста, страдающих ожирением. Обследовано 72 женщины. Показано, что абдоминальное ожирение взаимосвязано со снижением объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания и его можно рассматривать как неблагоприятный фон для репродуктивной системы женщин детородного возраста.

Ключевые слова: ожирение, типы жировоголожения, антропометрия, функция внешнего дыхания, репродуктивная система.

Введение. Ожирение (далее — ОЖ) расценивается как хроническая патология, способствующая появлению и развитию многих сопутствующих болезней, сокращающих продолжительность жизни человека и ухудшающих ее качество. По разным данным, ОЖ страдает от 20 до 30 % женщин детородного возраста. Оно приводит к нарушениям менструального цикла, бесплодию, самопроизвольным абортam, преждевременным родам и мертворождаемости. При ОЖ беременность нередко протекает с такими осложнениями, как преэклампсия, многоводие, макросомия плода, фетоплацентарная недостаточность. Процент осложнений прямо пропорционален длительности и степени ОЖ [1]. Развитию ОЖ у женщин в значительной степени способствуют гормональные факторы: начало половой жизни, беременность и роды, климакс. Однако, несмотря на наличие большого количества осложнений, ОЖ не является противопоказанием для зачатия и беременности.

Роль дыхательной системы в возникновении репродуктивной патологии при ОЖ до настоящего времени не получила должной оценки. Не вызывает сомнения, что на состояние функции внешнего дыхания (далее — ФВД) могут влиять антропометрические данные. Вес, рост и пол человека учитываются спирометром при определении должных величин этих показателей. Немаловажное значение имеет соотношение отдельных компонентов тела и особенно содержание жира в организме. Жировые отложения в подкожной клетчатке живота и брюшной полости приводят к увеличению внутрибрюшного давления и смещению диафрагмы вверх, что значительно снижает дыхательный объем и функциональную остаточную емкость легких. Особенно на вдохе увеличивается внутриплевральное давление, снижается динамический

комплаенс. В таких условиях страдает биомеханика дыхания (вовлечение вспомогательной мускулатуры, увеличение кислородной цены дыхания) и может появляться дыхательная недостаточность [2]. При ОЖ формируется особый паттерн дыхания: частое и поверхностное. Это увеличивает долю вентиляции мертвого пространства в минутном объеме вентиляции и снижает эффективность альвеолярного газообмена, что приводит к ощущению дискомфорта и нехватки воздуха [3]. Нарушения ФВД, когда физиологические изменения в системе органов дыхания, связанные с ОЖ, приобретают патологический характер, через обусловленную гипоксией эндотелиальную дисфункцию могут влиять на репродуктивную систему женщины. Точные данные о встречаемости нарушений ФВД при ОЖ у женщин репродуктивного возраста во взаимосвязи с типом ожирения в доступной литературе отсутствуют.

В настоящее время общепризнанным является мнение о том, что характер распределения жировой ткани в организме человека предопределяет развитие сопутствующих ОЖ заболеваний. Висцеральная жировая ткань обладает более высокой гормонально-метаболической активностью, содержит большое количество рецепторов (адрено-, кортикостероидных и андрогенных), а также способна накапливать различные стероиды, такие как тестостерон, андростендион, кортизол за счет их растворимости в липидах. Адипоциты являются одним из мест экстрагонадного синтеза эстрогенов из андрогенов путем ароматизации и конверсии андростендиона и тестостерона в эстрон, который далее превращается в более активный эстроген — эстрадиол. Абдоминальный (центральный) тип ожирения является одним из обязательных компонентов метаболического синдрома, приводящего к сердечно-сосудистой патологии, нарушению обмена углеводов и репродуктивной системы [4].

Эффективность существующих методов ранней диагностики и профилактики репродуктивных нарушений у женщин детородного возраста недостаточна. Необходим поиск новых критериев их определения, лечения и предупреждения. Решение этой проблемы будет соответствовать одному из основных приоритетных направлений исследований в современном акушерстве — повышению рождаемости, снижению количества осложнений беременности и перинатальной смертности. В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных влиянию типа ожирения на ФВД у женщин репродуктивного возраста, страдающих ОЖ.

Цель работы — изучение влияния типа ожирения на показатели функции внешнего дыхания и репродуктивную функцию у женщин фертильного возраста, страдающих ожирением.

Материалы и методы. Всего обследовано 72 женщины репродуктивного возраста — в среднем $23 \pm 1,7$ года. С учетом количества и распределения жировой ткани в организме все женщины были разделены на 3 группы: 1-я — 26 женщин с нормальным содержанием жира (от 20 до 30 %); 2-я — 22 с ОЖ I–II класса (содержание жира более 30 %) и периферическим типом ожирения; 3-я — 24 с ОЖ I–II класса, избыточным содержанием жира (≥ 30 %) и абдоминальным типом ожирения. Средний возраст обследованных составлял $22 \pm 2,3$; $23 \pm 2,1$ и $25 \pm 2,8$ года соответственно и статистически значимо не раз отличался.

У женщин всех групп были изучены данные анамнеза: сопутствующая патология внутренних органов (болезни органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, эндокринные болезни, ЛОР-болезни); репродуктивные нарушения (бесплодие, нарушение менструальной функции); акушерский анамнез (количество беременностей, самопроизвольных абортов, преждевременных родов, случаев мертворождения); осложнения беременности (преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность) и вредные привычки (курение).

Антропометрические исследования проводились по стандартным методикам В. В. Буака. Определялись 5 признаков: рост, вес, окружность живота (далее — ОкЖ), окружность бедер (далее — ОБ), отношение ОкЖ/ОБ. Индекс массы тела (далее — ИМТ) рассчитывали по методике Кетле II. Тип ожирения определялся в соответствии с рекомендациями ВОЗ [4]. Процентное содержание жира в организме исследовали электрометрически на приборе «OMRON» BF 306 (Япония).

ФВД исследовали на спирометре МАС-1 (РБ). Изучали легочные объемы и емкости (Ровд, Ровыд, ЖЕЛ, ФЖЕЛ), а также скоростные показатели (ОФВ1, ПОСвыд, МОС25, МОС50, МОС75, СОС25–75). Рассчитывали соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы «Statistica 6.0». Гипотезу о нормальном распределении признаков, характеризующихся количественными значениями, подтверждали, если в интервале $M \pm 2\delta$ находилось не менее 95 % всех значений. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Результат исследования считали достоверным, а различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Анализ анамнестических данных выявил значительное преобладание сопутствующей патологии внутренних органов в группе пациенток репродуктивного возраста, страдающих ОЖ, с абдоминальным типом ожирения: в целом по трем группам соответственно — 19; 30,4 и 58,4 % ($p < 0,05$). Репродуктивная патология (нарушения менструальной функции и бесплодие) отмечена

только при абдоминальном ОЖ — 16,7 % ($p < 0,001$). В этой же группе чаще всего встречались осложнения беременности и родов — 70,9 против 11,4 и 16,8 % ($p < 0,01$) (таблица 1).

Таблица 1. — Данные анамнеза

Данные анамнеза	Группы женщин			P ₁	P ₂	P ₃
	1-я (n = 26)	2-я (n = 22)	3-я (n = 24)			
Болезни органов дыхания	3,8	4,2	8,3	>0,1	>0,1	>0,1
Сердечно-сосудистая патология	3,8	8,4	16,7	<0,1	<0,05	<0,1
Эндокринные болезни	7,6	13,6	25,0	>0,1	<0,02	<0,05
ЛОР-болезни	3,8	4,2	8,3	>0,1	<0,1	>0,1
Нарушения менструальной функции	0,0	0,0	8,3	>0,1	<0,05	<0,05
Бесплодие	0,0	0,0	8,3	>0,1	<0,05	<0,05
Две и более беременностей	19,2	91,0	87,5	<0,01	<0,02	>0,1
Самопроизвольные аборты	3,8	0,0	8,3	>0,1	<0,1	<0,05
Преждевременные роды	3,8	4,2	16,7	>0,1	<0,05	<0,05
Мертворожденные	0,0	0,0	4,2	>0,1	<0,1	<0,1
Преэклампсия	3,8	8,4	25,0	<0,1	<0,01	<0,05
Фетоплацентарная недостаточность	3,8	8,4	16,7	<0,1	<0,05	<0,1
Вредные привычки (курение)	26,9	36,3	29,2	>0,1	>0,1	>0,1

Примечание — P₁ — статистическая значимость различий показателей 1 и 2-й групп; P₂ — статистическая значимость различий показателей 1 и 3-й групп; P₃ — статистическая значимость различий показателей 2 и 3-й групп.

Данные антропометрического обследования женщин репродуктивного возраста представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Данные антропометрического обследования женщин

Показатели (M±m)	Группы женщин			P ₁	P ₂	P ₃
	1-я (n = 26)	2-я (n = 22)	3-я (n = 24)			
Рост, см	164±3,9	163±4,2	160±4,6	>0,1	>0,1	>0,1
Вес, кг	57,4±3,8	89,8±4,2	87,3±4,6	<0,001	<0,001	>0,1
ОкЖ, см	70,2±3,6	78,5±3,2	89,4±3,1	>0,1	<0,01	<0,05
ОЖ/ОБ усл. ед.	0,69±0,06	0,75±0,05	0,89±0,06	>0,1	<0,02	<0,05
ИМТ, кг/м ²	20,2±1,18	35,8±0,98	36,6±1,09	<0,001	<0,001	>0,1
Жир, %	23,6±2,7	36,3±3,1	36,8±3,5	<0,05	<0,05	>0,1

Примечание — P₁ — статистическая значимость различий показателей 1 и 2-й групп; P₂ — статистическая значимость различий показателей 1 и 3-й групп; P₃ — статистическая значимость различий показателей 2 и 3-й групп.

Наиболее часто для определения ОЖ используется ИМТ: отношение веса человека в килограммах разделить на его рост в м². Национальные институты здоровья США и Всемирная организация здравоохранения рекомендуют значение ИМТ <18,5 кг/м² считать недостаточным, 18,5–24,9 — нормальным, 25,0–29,9 — избыточным, ≥30 — ожирением [5]. Для диагностики абдоминального типа жировоголожения используется показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Величина ОТ/ОБ у женщин >0,85 свидетельствует об абдоминальном ожирении, что повышает риск метаболических осложнений. Другим важным показателем является величина ОТ. Риск развития сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ожирением, повышается при ОТ у женщин 80–88 см и особенно более 88 см [4]. Используемые в нашей работе антропометрические критерии отражают статистически значимые различия в обследованных группах.

Результаты спирометрии представлены в таблице 3.

Исследование ФВД при ОЖ является основным методом оценки функционального состояния органов дыхания. По нашим данным, при легкой степени ОЖ независимо от его типа у обследованных женщин показатели ФВД, как правило, соответствовали должным значениям. При II классе ОЖ, особенно абдо-

минального типа, отмечалось снижение ОФВ₁, ПОС выд и ФЖЕЛ, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ практически не изменялось. Рестриктивные нарушения у таких женщин характеризовались уменьшением РО выд. Известно, что при сохраненном остаточном объеме легких снижение функциональной остаточной емкости легких происходит в основном за счет уменьшения РО выд. При снижении РО выд ниже объема закрытия происходит коллапс альвеол и развитие микроателектазов. Таким образом, при ОЖ, особенно абдоминального типа, отмечалось сочетание двух вариантов нарушений ФВД — рестрикции (уменьшение легочных объемов) и обструкции (сужение просвета дистальных дыхательных путей).

Таблица 3. — Показатели ФВД у женщин разных групп

Показатели ФВД (M±m)	Группы беременных			P ₁	P ₂	P ₃
	1-я (n = 26)	2-я (n = 22)	3-я (n = 24)			
РО выд, л	2,13±0,14	1,81±0,12	1,62±0,14	<0,1	<0,1	>0,1
РО выд, л	2,08±0,09	1,96±0,11	1,68±0,12	>0,1	<0,05	<0,1
ЖЕЛ, %	118,4±12,4	97,6±11,2	93,3±11,8	>0,1	>0,1	>0,1
ФЖЕЛ, %	122,6±13,1	100,9±13,8	81,8±12,3	>0,1	<0,05	>0,1
ОФВ ₁ , %	109,2±4,12	90,7±5,02	80,5±4,08	<0,1	<0,02	>0,1
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	91,2±2,26	90,1±2,42	90,5±2,37	>0,1	>0,1	>0,1
МОС ₂₅ , %	84,3±2,22	84,6±2,48	81,8±2,56	>0,1	>0,1	>0,1
МОС ₅₀ , %	87,7±3,11	86,2±3,18	84,8±3,15	>0,1	>0,1	>0,1
МОС ₇₅ , %	92,1±4,04	89,6±3,87	87,9±3,46	>0,1	>0,1	>0,1
СОС _{25–75} , %	88,8±3,12	85,2±3,54	84,6±3,77	>0,1	>0,1	>0,1
ПОС выд, %	106,2±4,06	93,4±5,52	81,5±5,21	>0,1	<0,05	>0,1

Примечания — P₁ — статистическая значимость различий показателей 1 и 2-й групп; P₂ — статистическая значимость различий показателей 1 и 3-й групп; P₃ — статистическая значимость различий показателей 2 и 3-й групп.

Известно, что при ОЖ одновременно со снижением податливости грудной клетки уменьшается растяжимость легочной ткани за счет увеличения кровенаполнения сосудов легких, повышения сопротивляемости дыхательных путей и коллапса дистальных бронхов. Для преодоления ригидности грудной клетки и сопротивления дыхательных путей затрачивается дополнительная энергия, возрастает работа дыхания, развивается утомление, слабость дыхательной мускулатуры. Это создает дисбаланс между требованиями к дыхательной мускулатуре и ее производительностью, что может сопровождаться ощущением одышки [3]. По нашим данным, при наличии одышки у женщин детородного возраста встречались рестриктивные нарушения ФВД со снижением РО выд.

Установлена прямая корреляционная связь количества беременностей с ИМТ ($r = 0,34$; $p < 0,03$) независимо от типа жировоголожения. У женщин с ОЖ I–II класса количество беременностей, закончившихся как абортми, так и родами, было достоверно больше, чем в контроле. У всех женщин с периферическим и у большинства женщин с абдоминальным типом жировоголожения, у которых ОЖ появилось после родов, снижение фертильности по данным анамнеза не отмечалось. Выявлены высокие значения корреляции возраста с количеством жировой ткани в организме женщин, особенно при абдоминальном типе жировоголожения ($r = 0,52$; $p < 0,01$). Самым чувствительным антропометрическим параметром, связанным с возрастом, было соотношение ОТ/ОБ ($r = 0,47$; $p < 0,02$), что подтверждает тенденцию к прогрессированию ОЖ по абдоминальному (андроидному) типу по мере увеличения возраста пациенток. Количество репродуктивных нарушений и осложнений беременности и родов при ОЖ прямо коррелировало с абдоминальным типом жировоголожения ($r = 0,36$; $p < 0,05$) и ($r = 0,38$; $p < 0,04$) соответственно. Также выявлена корреляционная взаимосвязь абдоминального ОЖ со скоростными (ОФВ₁) и объемными (ФЖЕЛ) показателями ФВД ($r = 0,32$; $p < 0,05$) и ($r = 0,34$; $p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Таким образом, абдоминальное ОЖ ассоциируется со снижением объемных и скоростных показателей ФВД. С учетом полученных данных его можно рассматривать как неблагоприятный преморбидный фон для репродуктивной системы женщины. Для уточнения взаимосвязей респираторных нарушений и репродуктивной патологии необходимы дальнейшие исследования. По результатам данной работы можно сделать следующие выводы:

1. Независимо от типа жировоголожения возникновению ожирения у женщин детородного возраста способствуют предшествующие беременности и роды.

2. Такие антропометрические критерии, как вес, ОЖ, ОЖ/ОБ, ИМТ, являются информативными для диагностики ожирения и типа жировоголожения у женщин репродуктивного возраста. Для уточнения

наличия и степени ожирения можно использовать электрометрические методы определения количества жировой ткани.

3. Характер распределения жировой ткани при ожирении у женщин детородного возраста предполагает формирование нарушений функции внешнего дыхания и репродуктивных нарушений. Наиболее неблагоприятным преморбидным фоном является абдоминальный тип жиротложения.

4. Абдоминальное ожирение ассоциировано с повышенной частотой нарушений менструальной функции, женского бесплодия и таких осложнений беременности, как преждевременные роды, преэклампсия и фетоплацентарная недостаточность.

5. По данным спирографии при абдоминальном типе ожирения у женщин репродуктивного возраста отмечается снижение ПОСвыд, ОФВ₁ и ФЖЕЛ. При наличии одышки у таких женщин могут встречаться рестриктивные нарушения ФВД со снижением РОвыд. Другие объемные и скоростные показатели ФВД, а также отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ статистически значимо не изменяются.

6. С момента планирования беременности у женщин с ожирением необходимо учитывать характер распределения жировой ткани в организме. При абдоминальном типе жиротложения подготовка к зачатию должна предусматривать консультацию не только врача-акушера-гинеколога, но и врача-эндокринолога с целью коррекции индекса массы тела.

Литература

1. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis / K. J. Stothard [et al.] // JAMA. — 2009. — Vol. 301, № 6. — P. 636–650.
2. Malbrain, M. L. Abdominal pressure in the critically ill / M. L. Malbrain // Curr. Opin. Crit. Care. — 2000. — Vol. 6. — P. 17–29.
3. Яшина, Л. А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога / Л. А. Яшина, С. Г. Ищук // Здоровья України. — 2011. — С. 14–16.
4. Чубриева, С. Ю. Диагностические критерии метаболического синдрома у женщин / С. Ю. Чубриева // Эфферентная терапия. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 63–69.
5. Метаболический синдром у лиц разного пола с избыточной массой тела и ожирением / К. А. Когай [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. — 2008. — Т. 15, № 1. — С. 141–143.

INFLUENCE OF THE TYPE OF FATTILATION ON THE FUNCTION OF EXTERNAL RESPIRATION AND THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF WOMEN OF A GENTILE AGE IN SUFFERING OBESITY

Tsareva S. N., Tsarev V. P., Tsareva N. V.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

According to various sources, from 20 to 30 % of women of childbearing age suffer from obesity. Obesity affects the reproductive system and the function of external respiration in women. However, the relationship of the reproductive system and respiratory dysfunction in various types of fat deposition in women of childbearing age with obesity is not well understood. The purpose of the study is to study the effect of the type of fat deposition on the parameters of external respiratory function and reproductive function in women of childbearing age who are obese.

72 women it was surveyed. It is shown that abdominal obesity is associated with a decrease in volume and speed indicators of respiratory function and it can be considered as an unfavorable background for the reproductive system of women of childbearing age.

Keywords: obesity, types of fat deposition, anthropometry, external respiration function, reproductive system.

Поступила 25.06.2018

ВЫЯВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Похожай В. В.², Величко А. В.¹, Дундаров З. А.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. В данной статье рассматривается вопрос топической диагностики ПГПТ на дооперационном этапе. В настоящее время наиболее часто используются такие методы топической диагностики ПГПТ, как ульт-

тразвуковое исследование, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием и магнитно-резонансная томография.

По данным различных источников литературы, прогностическая ценность и эффективность всех вышеперечисленных методов различаются между собой и имеет достаточно большой разброс в процентном выражении.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, методы топической диагностики, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, технеций- ^{99m}Tc -MIBI — сцинтиграфия.

Введение. Первичный гиперпаратиреоз — заболевание, развивающееся в результате первичного поражения околощитовидных желез (ОЩЖ) (аденома, гиперплазия, рак), обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ), и проявляющееся нарушением обмена кальция и фосфора, поражением костной системы и/или внутренних органов (в первую очередь почек и ЖКТ) [1].

В настоящее время все большее распространение приобретает использование малоинвазивных методов хирургического лечения ПГПТ, которое заключается в использовании оперативного мини-доступа при паратиреоидэктомии (ПТЭ). Данный метод лечения является альтернативой стандартной ПТЭ из широкого доступа по Кохеру [2]. Однако применение данного варианта лечения основывается на точной топической диагностике, призванной отобразить четкие анатомические характеристики пораженной железы.

В настоящее время наиболее часто используются такие методы топической диагностики, как ультразвуковое исследование, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием и магнитно-резонансная томография [3].

Использование ультразвукового сканирования ОЩЖ является прогностически ценным в 72–89 % случаев при солитарной аденоме. Однако специфичность данного метода исследования составляет 35–40 % [4]

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI считается довольно эффективным методом топической диагностики, и по данным ряда авторов при аденоме ОЩЖ чувствительность данного метода составляет 90 % [5]. Однако при гиперплазии ОЩЖ, мультифакториальном поражении, а также при недостаточной гормональной активности эффективность метода снижается до 37–50 % [6].

МСКТ с контрастированием и МРТ позволяет выявить аденому ОЩЖ при ее размере 2–3 мм и получить отчетливую визуализацию шеи, что упрощает хирургическое вмешательство [7]. Чувствительность данного метода достигает 70–100 % [6]. По данным G. W. Randolph, при гиперплазии ОЩЖ, чувствительность метода составляет 40 % [2]. При проведении МРТ-исследования с контрастированием гадолинием возможно усиление T_1 и T_2 -сигналов [7].

В настоящее время ряд авторов называет «золотым стандартом» топической диагностики патологии ОЩЖ сочетание Технеций- ^{99m}Tc -MIBI — сцинтиграфии с УЗИ. По данным M. L. De Feo чувствительность сочетания данных методов составляет 90–96 %, а по данным Н. С. Кузнецова с соавт. — до 99 % [6, 7].

Постоянное модернизирование методов топической диагностики патологии ПЩЖ, а также накопление опыта врачами диагностического профиля диктуют необходимость углубленного изучения и анализа данных с целью разработки новых алгоритмов дооперационной диагностики, которые позволят оптимизировать топическую визуализацию ПЩЖ, а также снизить расходы ЛПУ на данном этапе.

Цель работы — изучение показателей специфичности и чувствительности методов дооперационной визуализации патологически измененных паращитовидных желез.

Материалы и методы. Участниками исследования являлись 200 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, находившихся на лечении в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») в период с 2013 по 2015 гг.

Всем пациентам в предоперационном периоде проведен комплекс диагностических лабораторных и инструментальных исследований.

Ультразвуковое исследование производилось на аппарате Valuson E8 фирмы General Electric (США). Алгоритм исследования включал в себя визуализацию типичных мест локализации ПЩЖ, а также просмотр доступных паратрахеальных областей и зон атипичной локализации.

Сцинтиграфия ПЩЖ с технеций- ^{99m}Tc -MIBI выполнялась в радиоизотопной лаборатории Гомельской областной клинической больницы. В виде субстрата применялись 450 МБк ^{99m}Tc -sestamibi. Использовалась стандартная двухфазная методика.

КТ выполнялась на 16-срезовом рентгеновском компьютерном томографе BrightSpeedElite (GE Healthcare). Исследование проводилось в спиральном типе. Обработка данных выполнялась на рабочей станции AW VolumeShare 5 (AW 4.6, GE Healthcare).

МРТ проводили на аппарате мощностью 1,5 Т «Signa Infinity» производства General Electric, США, с использованием поверхностной циркулярной катушки диаметром 10 см, полем обзора 24 см. Захватывали область от уровня щитовидного хряща до дуги аорты. Выполняли последовательные срезы толщиной 4 мм в $T1W$, $T2W$ и $T2W$ с подавлением жира; в коронарной, сагиттальной и аксиальной плоскостях.

Всем пациентам из группы исследования была выполнена паратиреоидэктомия. Критерием адекватности проведенной операции было снижение уровня ПТГ в сыворотке крови минимум на 50 % через 15 мин после удаления патологически измененной паращитовидной железы.

Во всех случаях проведено сравнение интраоперационной топической локализации измененной ПЩЖ, с полученными дооперационными результатами УЗИ, скинтиграфии, КТ и МРТ.

Анализ диагностической чувствительности, специфичности и точности каждого из методов топической диагностики образований ПЩЖ проводили после сравнения с результатами интраоперационных находок, в целом для ПЩЖ, а также в отдельности для каждой из четырех желез. Сопоставимые результаты оценивали критериями кон- и дискордантности. Истинно положительный результат (ИП) — соответствие дооперационной диагностики и интраоперационного результата. Истинно отрицательный результат (ИО) — гарантированное отсутствие патологии одной из ПЩЖ соответственно интраоперационной находке. Ложноположительный результат (ЛП) — гипердиагностика — наличие поражения, диагностируемого одним из методов топической диагностики, и отсутствие патологии во время операции. Ложноотрицательный результат (ЛО) — невыявленная патология на дооперационном этапе и обнаруженная парааденома во время операции.

На основании полученных данных рассчитывались диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, диагностическая эффективность методов и их комбинаций, а также прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

Данные обработаны статистически с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica 8.0».

Результаты и их обсуждения. В дооперационном периоде пациенты, которым производились различные виды оперативного вмешательства по поводу ПППТ, не имели статистически значимых различий по возрасту, показателям общего анализа крови и мочи (таблица 1).

Таблица 1. — Сравнительный анализ возраста и лабораторных показателей ОАК и ОАМ в группах исследования (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Лабораторный показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Н	р
Возраст, оды	53 [50; 61]	56 [50; 62]	53 [49; 60]	1,876	0,392
Эритроциты	4,3 [3,75; 4,55]	4,23 [3,9; 4,6]	4,39 [4,15; 4,67]	1,69	0,43
Гемоглобин	125,5 [116,5; 134,5]	128 [120; 137]	133,0 [123,0; 141]	5,83	0,16
Лейкоциты	7,6 [5,7; 9,3]	7,0 [5,6; 8,2]	6,1 [4,6; 9,0]	1,77	0,41
Палочкоядерные	2,5 [2; 9]	2 [1,5; 5,0]	2 [1; 3]	1,57	0,46
Сегментоядерные	64,0 [57,0; 69,0]	59 [50; 66]	65,5 [57,5; 73,0]	2,83	0,24
Эозинофилы	2,5 [1,0; 4,0]	2 [0,5; 2]	1 [0; 1,5]	3,73	0,15
Базофилы	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,0 [0,0; 0,75]	0,16	0,92
Молодые	5 [4; 11]	6 [5; 9]	6,8 [4,5; 9,0]	0,19	0,9
Лимфоциты	21,5 [17; 23]	28 [23,5; 33,5]	23,5 [16,0; 33,0]	3,16	0,2
СОЭ	14 [10; 20]	13 [9; 18]	13 [9; 15]	1,13	0,57
Удельный вес мочи	1019 [1015; 1025]	1015 [1012; 1024]	1015 [1013; 1025]	1,78	0,41
Лейкоциты мочи	3 [2; 5,5]	2 [2; 3]	2 [1; 3]	16,65	0,2
Эритроциты мочи	1 [0; 3]	0 [0; 2]	0 [0; 2]	2,68	0,26

Концентрация глюкозы сыворотки крови статистически значимо отличалась между группами 1 и 2-й ($U = 1460,0$; $Z = 3,559$; $p = 0,0004$), а также между группами 1 и 3-й ($U = 671,5$; $Z = -2,319$; $p = 0,02$). Статистически значимых различий между 2 и 3-й группами исследования не выявлено ($U = 2213,5$; $Z = 1,109$; $p = 0,267$).

По уровню гиперкальциемии в дооперационном периоде у абсолютного большинства пациентов (198, 99,0 %) была диагностирована легкая степень (уровень ионизированного Са <2,0 ммоль/л). У двух пациентов (1 %) была выявлена тяжелая степень гиперкальциемии: 2,54 и 3,35 ммоль/л.

В общей когорте исследуемых УЗИ органов брюшной полости было выполнено 104 пациентам (52 %), ФЭГДС — 143 (71,5 %). Характер и частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 2.

При проведении ранговой корреляции Спирмена не было выявлено статистически значимых взаимосвязей между уровнем дооперационного ПТГ, Са и Са²⁺ с возрастом, полом, видом поражения ПЩЖ и сопутствующим диагнозом пациентов ($p > 0,05$).

В зависимости от клинических проявлений ПГПТ были выделены следующие формы: мягкая, висцеральная, костная и костно-висцеральная. Данные распределения пациентов в зависимости от формы представлены в таблице 3.

Таблица 2. — Сопутствующая патология у исследуемых пациентов (n, %)

Сопутствующая нозология	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Желчекаменная болезнь	15 (33,3 %)	24 (21,2 %)	8 (19 %)
Мочекаменная болезнь	15 (33,3 %)	25 (22,1 %)	11 (26,2 %)
Хронический гастрит	23 (51,1 %)	58 (51,3 %)	11 (26,2 %)
Хроническая язва желудка	1 (2,2 %)	1 (0,88 %)	1 (2,4 %)
Хроническая язва 12-перстной кишки	2 (4,4 %)	12 (10,6 %)	3 (7,1 %)
Ишемическая болезнь сердца	15 (33,3 %)	36 (31,9 %)	10 (23,8 %)
Артериальная гипертензия	29 (64,4 %)	73 (64,6 %)	16 (38,1 %)
Сахарный диабет 2-го типа	4 (8,9 %)	8 (7,1 %)	2 (4,8 %)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5 (11,1 %)	12 (10,6 %)	3 (7,1 %)
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (2,2 %)	7 (6,2 %)	2 (4,8 %)

Таблица 3. — Частота распределения пациентов с ПГПТ в зависимости от клинического проявления заболевания

Форма	1-я группа n (%)	2-я группа n (%)	3-я группа n (%)	Всего n (%)
Висцеральная	10 (22,2 %)	19 (16,8 %)	9 (21,4 %)	38 (19 %)
Костная	6 (13,3 %)	38 (33,6 %)	9 (21,4 %)	53 (26,5 %)
Костно-висцеральная	18 (40 %)	30 (26,5 %)	8 (19 %)	56 (28,0 %)
Мягкая	11 (24,4 %)	26 (23,0 %)	16 (38,1 %)	53 (26,5 %)
Всего	45 (100 %)	113 (100 %)	42 (100 %)	200 (100 %)

В послеоперационном периоде было проведено гистологическое исследование полученного патологического материала. Поражение парацитовидных желез проявлялось гиперплазией в 30 (15,0 %) случаях и аденомой в 170 (85,0 %). В структуре заболеваемости пациентов с аденомой в выборке участников исследования светлоклеточная форма встречалась у 93 (46,5 %) пациентов, из главных клеток — у 48 (24,0 %), трабекулярная — у 21 (10,5 %), фолликулярная — у 8 (4,0 %).

У пациентов с первичным ГПТ были выявлены статистически значимые ($H = 10,691$; $p = 0,014$) различия размеров пораженной железы. Размеры пораженной железы у пациентов с висцеральной формой были статистически значимо больше, чем у пациентов с мягкой формой ($U = 746,5$; $Z = 2,096$; $p = 0,036$). У пациентов с костно-висцеральной формой размеры пораженной железы были статистически значимо больше, чем у пациентов с костной ($U = 1110,0$; $Z = -2,267$; $p = 0,023$) и мягкой ($U = 1024,0$; $Z = 2,789$; $p = 0,005$) формами. Медиана размеров пораженной железы у пациентов с висцеральной формой первичного ГПТ составила 23 (15; 25) мм, с костной формой — 20 (15; 25) мм, с костно-висцеральной — 23 (19; 25) мм, мягкой — 20 (15; 23) мм (рисунок 1).

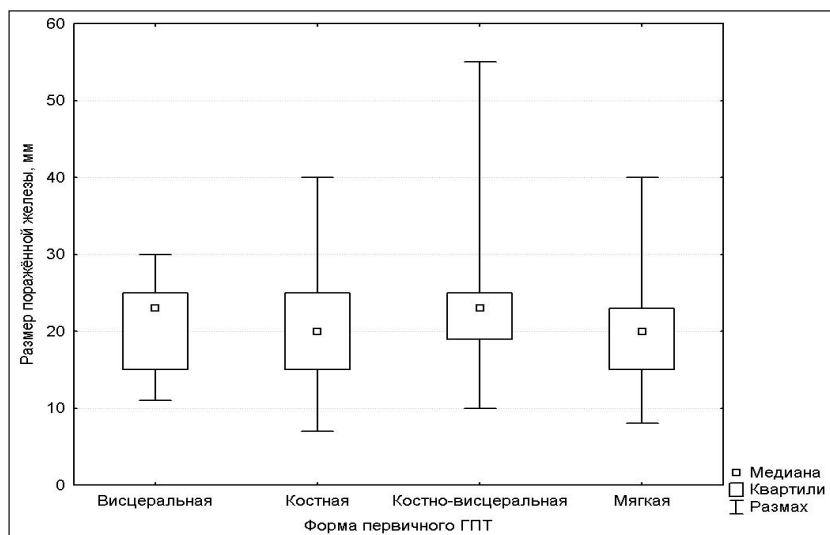


Рисунок 1. — Размер пораженных паращитовидных желез в зависимости от формы ПГПТ

Также выявлены статистически значимые различия между формой ПГПТ и уровнем ПТГ в дооперационном периоде ($N = 11,227$; $p = 0,01$). Так, различия наблюдаются между костно-висцеральной и мягкой ($U = 967,5$; $Z = 3,13$; $p = 0,002$), костно-висцеральной и костной ($U = 1119,0$; $Z = 2,21$; $p = 0,03$), а также между костно-висцеральной и висцеральной ($U = 798,5$; $Z = 2,046$; $p = 0,04$) формами ПГПТ. Между костной, висцеральной и мягкой формами ПГПТ статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Данный факт указывает на увеличение пораженных органов-мишеней при повышении уровня ПТГ.

Остеоденситометрия скелета проводилась с исследованием поясничных позвонков L1-L4, бедренной и лучевой костей и была выполнена 178 пациентам, при этом у 76 (43 %) минерализация костей была сохранена. В 102 (57 %) случаях наблюдались явления деминерализации костей скелета. У 51 (29 %) пациента была диагностирована остеопения L1, у 56 (31 %) — остеопения L2, у 53 (30 %) — остеопения L3, у 46 (26 %) — остеопения L4. В 34 (19 %) случаях была выявлена остеопения бедренной кости, а в 13 (7 %) — остеопения лучевой кости.

Остеопороз L1 был диагностирован у 30 (17 %) пациентов, L2 — у 29 (16 %), L3 — у 26 (15 %), L4 — у 23 (13%). Остеопороз бедренной кости был диагностирован у 14 (8 %) пациентов, а остеопороз лучевой кости — у 3 (2 %).

К современным методам топической диагностики ПГПТ относятся УЗИ области шеи с осмотром типичных мест локализации ПЩЖ, скинтиграфическое исследование шеи и верхнего средостения, а также применение КТ и МРТ шеи.

Ультразвуковое исследование ПЩЖ было произведено пациентам в 100 % случаев ($n = 200$). При УЗИ было лоцировано 204 патологических образования. При сопоставлении с интраоперационными данными совпадение было у 196 пациентов из 200, что составило 98 %. По данным УЗИ поражение локализовалось в верхней правой (ВП) железе в 14 случаях (7 %), в верхней левой (ВЛ) — в 26 (13 %), в нижней правой (НП) — в 76 (38 %), в нижней левой (НЛ) — в 78 (39 %). Сочетанное поражение желез встречалось в 5 случаях, при этом в 2 (1 %) поражение локализовалось в НЛ и НП железах. По 1 случаю (0,5 %) пришлось на поражения, локализованные в ВЛ и НЛ, ВП и НЛ, а также в ВП и ВЛ железах. В одном случае (0,5 %) патологическое образование при УЗИ не обнаружено.

Скитиграфическое исследование паращитовидных желез было произведено 183 пациентам (91,5 %). Лоцировано 174 патологических очага в шее. При сопоставлении с интраоперационными данными совпадение было выявлено у 153 пациентов, что составило 83,6 %. Поражение ВП железы встречалось в 11 случаях (6 %), ВЛ — в 30 (16%), НП — в 63 (34 %), НЛ — в 62 (34 %). Сочетанное поражение ПЩЖ при скитиграфии было диагностировано у 4 пациентов. По 1 случаю (0,5 %) сочетание встречалось в железах: ВП и ВЛ, НП и НЛ, ВП и НЛ, а также ВЛ и НЛ. У 13 пациентов (7 %) патология при скитиграфическом исследовании не выявлена.

Компьютерная томография была произведена 173 пациентам (86,5 %). При данном исследовании обнаружено 150 очагов поражения ПЩЖ. При сопоставлении с интраоперационными данными совпадение было у 122 пациентов, что составило 70,5 %. Поражение ВП железы отмечено в 14 случаях (8 %), ВЛ — в 27 (16 %), НП — в 52 (30 %), НЛ — в 47 (27 %). Сочетанное поражение диагностировано в 5 случаях (3 %). В 2 наблюдениях (1 %) поражение локализовалось в ВЛ и ВП железах. По 1 случаю (0,6 %) сочетание

встречалось в НП и ВЛ, ВЛ и НЛ, а также НЛ и НП ПЩЖ. У 28 пациентов (16 %) патология при данном исследовании не выявлена.

Магнитно-резонансная томография выполнена 174 пациентам (87 %). Лоцировано 172 патологических образования. При сопоставлении с интраоперационными данными совпадение было у 139 пациентов, что составило 80 %. Поражение ВП железы встречалось в 12 случаях (7 %), ВЛ — в 28 (16 %), НП — 60 (34 %), НЛ — в 56 (32 %). Сочетанное поражение было диагностировано у 8 пациентов (4,5 %). В 2 случаях (1,2 %) поражение локализовалось в ВП и ВЛ железах, а также ВЛ и НЛ. В 3 случаях (2 %) поражение было локализовано в ВП и НП ПЩЖ и в 1 (0,6 %) — в НП и НЛ.

На основании полученных данных были рассчитаны диагностические показатели (чувствительности, специфичности и эффективности) для данных методов исследования. Результаты приведены на рисунке 2.

Как видно из данного рисунка, наилучшими диагностическими показателями, превышающими 99 %, обладает УЗИ ПППТ. Чувствительность УЗИ составляет 99,1 % (95 % ДИ 87,6–99,9), специфичность — 99,5 % (95 % ДИ 96,5–99,9 %), а эффективность — 99,3 %. Чувствительность сцинтиграфии и МРТ близки по значениям и составляют 84,6 % (95 % ДИ 67,6–94,3 %) и 83,2 % (95 % ДИ 65,4–93,6 %) соответственно. Чувствительность КТ составляет 75,8 % (95 % ДИ 57,6–87,8 %).

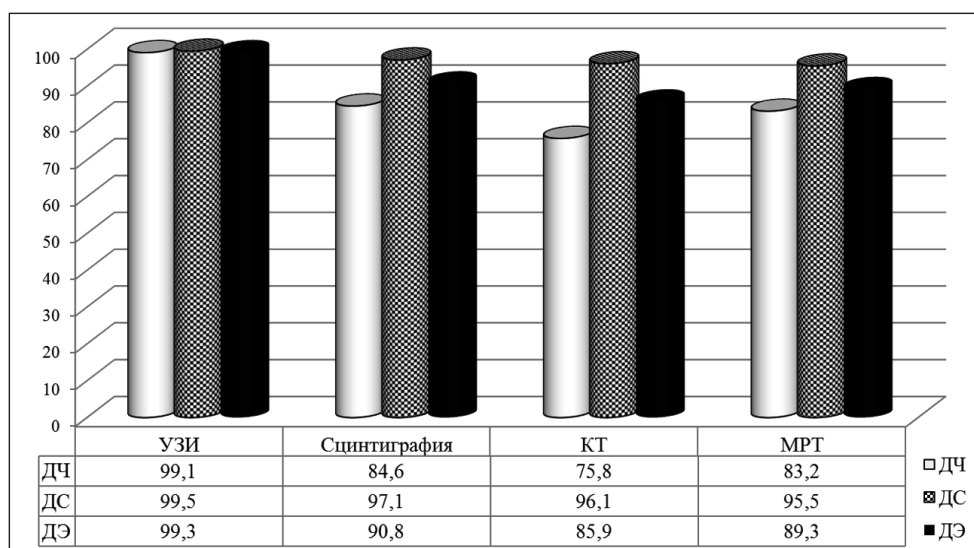


Рисунок 2. — Диагностические показатели УЗИ, сцинтиграфии, КТ и МРТ шен при ПППТ

При анализе различных методов топической диагностики ПППТ в зависимости от локализации пораженной железы наилучшие показатели основных диагностических параметров принадлежат ультразвуковому методу исследования. Данные изолированного сцинтиграфического исследования ПЩЖ колеблются в широких пределах в зависимости от локализации патологии от 78,6 до 92,3 %, однако диагностическая специфичность и эффективность данного метода довольно высока, что свидетельствует о его ценности в диагностическом поиске при ПППТ (таблица 4).

Таблица 4. — Сравнительная характеристика различных методов топической диагностики в зависимости от локализации пораженной ПЩЖ

Железа	Метод	ДЧ, % (95 % ДИ)	ДС, % (95 % ДИ)	ДЭ, %
Правая верхняя ПЩЖ	УЗИ	100 (78,2–100,0)	99,5 (97,0–99,99)	99,7
	Сцинтиграфия	78,6 (49,2–95,34)	98,8 (95,8–99,9)	88,7
	КТ	80,0 (51,9–95,7)	97,5 (93,7–99,3)	88,7
	МРТ	84,6 (54,55–98,1)	96,3 (92,1–98,6)	90,4

Продолжение таблицы 4

Железа	Метод	ДЧ, % (95 % ДИ)	ДС, % (95 % ДИ)	ДЭ, %
Левая верхняя ПЩЖ	УЗИ	100 (87,7–100,0)	100 (97,9–100,0)	100
	Сцинтиграфия	92,3 (74,9–99,1)	94,9 (90,2–97,8)	93,6
	КТ	84,0 (63,9–95,5)	93,3 (88,0–96,7)	88,6
	МРТ	81,5 (61,9–93,7)	93,2 (87,9–96,7)	87,3
Правая нижняя ПЩЖ	УЗИ	97,5 (91,3–99,7)	100 (97,0–100,0)	98,8
	Сцинтиграфия	82,4 (71,8–90,3)	97,2 (92,2–99,4)	89,8
	КТ	71,8 (59,9–81,9)	97,1 (91,7–99,4)	84,5
	МРТ	84,0 (73,3–91,8)	94,3 (88,0–97,9)	89,2
Левая нижняя ПЩЖ	УЗИ	98,8 (93,3–100,0)	98,3 (94,1–99,8)	98,5
	Сцинтиграфия	84,9 (74,6–92,2)	97,3 (92,2–99,43)	91,1
	КТ	67,2 (54,6–78,2)	96,3 (90,7–99,0)	81,7
	МРТ	82,6 (71,6–90,7)	98,1 (93,3–99,8)	90,4

Как видно из вышеприведенной таблицы, более низкие показатели диагностической чувствительности наблюдаются при изолированном использовании КТ и МРТ шеи. Выявлена более низкая чувствительность КТ при локализации патологии в нижней паре желез. Низкие показатели чувствительности и специфичности КТ вместе с лучевой нагрузкой на пациента не позволяют использовать данный метод как единственный при патологии ПЩЖ. Наряду с этим близки показания использования МРТ, однако достаточно высокая экономическая стоимость данного исследования не позволяет широко его применять.

Все пациенты были обследованы различными комбинациями методов. Распределение пациентов в количественном соотношении представлено на рисунке 3.

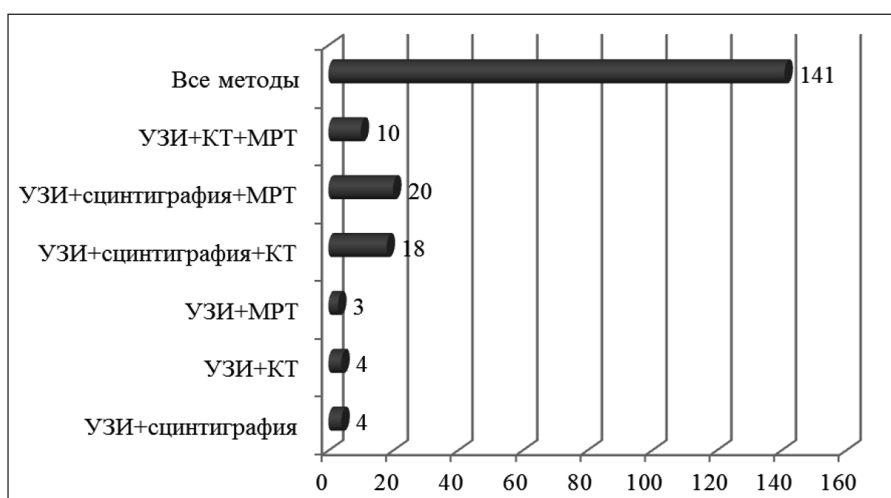


Рисунок 3. — Распределение пациентов в зависимости от типа комбинации диагностических методов

Как видно из вышеприведенной диаграммы, наиболее часто применялись все 4 метода исследования — 141 случай (70,5%). В 20 случаях (10%) использовалось сочетание УЗИ, сцинтиграфии и МРТ. Ком-

бинация УЗИ, сцинтиграфии и КТ применялась в 18 случаях (9%). У 10 пациентов (5%) было проведено УЗИ, КТ и МРТ. По 4 случая (2%) пришлось на сочетания УЗИ с КТ и УЗИ со сцинтиграфией. Трём пациентам (1,5%) было выполнено УЗИ с МРТ в дооперационном периоде.

С целью определения наиболее эффективного сочетания различных методов диагностики ПГПТ были проанализированы следующие комбинации:

- УЗИ и технеций-99mTc-MIBI-сцинтиграфия;
- УЗИ и КТ;
- УЗИ и МРТ;
- технеций-99mTc-MIBI — сцинтиграфия и КТ;
- технеций-99mTc-MIBI — сцинтиграфия и МРТ;
- КТ и МРТ;
- УЗИ, технеций-99mTc-MIBI — сцинтиграфия и КТ;
- УЗИ, технеций-99mTc-MIBI — сцинтиграфия и МРТ;
- технеций-99mTc-MIBI — сцинтиграфия, КТ и МРТ;
- совокупность всех четырех методов.

Для решения данной задачи были сформированы 4 полные таблицы результатов исследования различных комбинаций методов диагностики. Полученные данные приведены в таблице 5.

Таблица 5. — Сравнительная характеристика показателей диагностической чувствительности, специфичности и эффективности различных методов топической диагностики ПЩЖ

Комбинация метода	ДЧ % (95 % ДИ)	ДС % (95 % ДИ)	ДЭ %
УЗИ + Сцинтигр	99,3 (87,2–100)	96,5 (91,75–98,8)	97,9
УЗИ + КТ	100,0 (88,5–100)	95,6 (90,5–98,7)	97,8
УЗИ + МРТ	99,3 (86,7–100)	95,0 (89,6–98,1)	97,1
Сцинтигр + КТ	94,9 (80,4–98,0)	93,9 (87,9–97,5)	94,5
Сцинтигр + МРТ	95,2 (79,9–99,2)	93,2 (87,2–97,0)	94,2
КТ + МРТ	96,6 (82,1–99,1)	92,1 (85,5–96,2)	94,4
УЗИ + Сцинтигр + КТ	100,0 (87,7–100)	93,5 (87,4–97,2)	96,8
УЗИ + Сцинтигр + МРТ	99,6 (86,5–100)	92,7 (86,5–96,7)	96,2
Сцинтигр + КТ + МРТ	97,7 (82,7–99,6)	90,0 (82,5–95,0)	93,8
Все методы	100,0 (86,4–100)	89,7 (82,2–94,8)	94,9

Примечание — «Сцинтигр» — технеций-99mTc-MIBI — сцинтиграфия.

Как видно из таблицы 5, наилучшие показатели чувствительности, равные 100 %, встречаются при использовании УЗИ в сочетании с КТ; УЗИ в сочетании с КТ и технеций-99mTc-MIBI — сцинтиграфией, а также при использовании всех 4-х методов исследования.

Диагностическая чувствительность УЗИ при сочетании его со сцинтиграфией или МРТ увеличивается до 99,3 % в сравнении с моноиспользованием (99,1 %). При сочетании УЗИ и КТ диагностическая чувствительность увеличивается, до 100 %. Однако диагностическая специфичность и диагностическая эффективность применения УЗИ в сочетании со сцинтиграфией дает наиболее высокие показатели среди всех изучаемых комбинаций и составляет 96,5 и 97,9 % соответственно. Статистически значимые различия наблюдались при сравнении показателей диагностической специфичности между группой пациентов, которым применялись УЗИ со сцинтиграфией, и группой пациентов, которым были проведены все методы исследования.

В сравнении с изолированным применением диагностическая чувствительность КТ, МРТ и сцинтиграфии достоверно повышается ($p < 0,05$) при сочетании их с другими методами исследования.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности каждого из методов дооперационной диагностики ПГПТ. Применение каждого из изученных методов оправдано при диагностическом поиске пораженной ПЩЖ. При сравнительном анализе достаточно эффективным при топической диагностике ПГПТ является применение УЗИ органов шеи, как единственно необходимого метода на начальном этапе исследования. Однако любое сомнение в диагностической точности УЗИ требует применения скинтиграфического метода, который увеличивает чувствительность и специфичность первичного исследования. При дискордантных данных, а также в случае атипично расположенных ПЩЖ необходимо назначить пациенту КТ и МРТ шеи и верхнего средостения.

Литература

1. Randolph, G. W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia : Elsevier Science (USA), 2003. — 620 p.
2. Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion / J. Ruf [et al.] // *Nuklearmedizin*. — 2004. — Vol. 43, № 3. — P. 85–90.
3. Parathyroid Task Group of the EANM. EANM parathyroid guidelines / E. Hindie [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* — 2009. — Vol. 36, № 7. — P. 1201–1216.
4. Jessica, R. Management of Primary Hyperparathyroidism. Thyroid and Parathyroid Diseases- New Insights into Some Old and Some New Issues. Guerrero Department of Surgery, University of Arizona, Tucson, Arizona USA. / R. Jessica, A. Marlon, 2009. — P. 203–220.
5. Iglesias, P. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism / P. Iglesias, J. Diez // *Postgrad. Med. J.* — 2009. — Vol. 85, № 999. — P. 15–23.
6. Clark, O. H. Textbook of Endocrine Surgery (2nd. Ed.) / O. H. Clark, Q. Duh, E. Kebebew. — Philadelphia : Elsevier / Saunders, 2005. — 674 p.
7. Parathyroid glands: combination of (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules / M. L. De Feo [et al.] // *Radiology*. — 2000. — Vol. 214, № 2. — P. 393–402.

IDENTIFYING INDICATORS OF SENSITIVITY, EFFICIENCY AND SPECIFICITY OF VARIOUS METHODS OF TOPICAL DIAGNOSTICS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Pokhozhay V. V.², Velichko A. V.¹, Dundarov Z. A.²

¹*State Institution “Republican Research and Practice Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, Gomel, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “Gomel State Medical University”, Gomel, Republic of Belarus*

The primary hyperparathyroidism is a disease developed by a primary affection of the parathyroid glands and caused by the overproduction of parathyroid hormone. It comes out in imbalance of calcium and phosphorus metabolism, affection of osseous system and / or internal organs.

This article discusses a topical diagnosis of PHPT in the preoperative stage. Currently such methods of topical diagnosis of PHPT as ultrasound diagnostics, scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI, single photon emission computer tomography, multislice computer tomography with contrast and magnetic resonance imaging are widely used.

According to various published sources the predictive value and efficiency of all of the above methods are different to each other, and there is a rather wide scatter in percentage terms.

On the basis of our own data of the examination of patients with PHPT who were afterwards underwent interoperation we studied the indexes of specificity and sensibility of the main methods of the topical diagnostics of the PHPT separately and in different combinations depending on the localization of the affected thyroid gland.

Keywords: primary hyperparathyroidism methods of topical diagnostics, ultrasound diagnostics, computer tomography, magnetic resonance imaging, ^{99m}Tc-MIBI — scintigraphy.

Поступила 14.06.2018

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ПРЕДИКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Смолякова М. В.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;
Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Кардиоваскулярные заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с функционирующим трансплантатом. По этой причине необходимо изучение эхокардиографических особенностей

у пациентов с хроническими болезнями почек (далее — ХБП) и их влияния на прогрессирование кардиоваскулярной патологии. В данной статье диастолическая дисфункция левого желудочка рассматривается как предиктор кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки.

Ключевые слова: реципиент трансплантата почки, кардиоваскулярный риск, диастолическая дисфункция.

Введение. Развитие трансплантации донорской почки в Республике Беларусь позволило улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с хроническими заболеваниями почек. Состояние сердечно-сосудистой системы определяет не только возможность внесения пациента в лист ожидания и проведения операции, но и прогноз жизни после трансплантации. Мировыми исследователями активно изучается роль диастолической дисфункции в развитии хронической сердечной недостаточности у пациентов с различной патологией. Бессимптомная на начальных этапах диастолическая дисфункция не заслужила должного внимания при обследовании пациентов с коморбидной патологией. Среди причин формирования диастолической дисфункции у пациентов с хроническими заболеваниями почек описывают наличие артериовенозной фистулы, артериальную гипертензию, анемию, гипертрофию миокарда левого желудочка [1]. Таким образом, вопрос об особенностях диастолической дисфункции у реципиентов трансплантата почки остается открытым.

Цель работы — изучение влияния диастолической дисфункции левого желудочка на прогрессирование кардиоваскулярной патологии у реципиентов трансплантата почки.

Материалы и методы. Группу исследования составили 54 пациента, которым была выполнена гетеротопическая трансплантация трупной донорской почки. Все пациенты имели стаж почечно-заместительной терапии методом программного гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа в анамнезе. Среди обследованных было по 27 (50 %) мужчин и женщин. На момент трансплантации средний возраст пациентов составлял 44,6 (22,6; 66,8) года. Основной причиной хронического нарушения функции почек служил хронический нефритический синдром — 63,0 % (34). Продолжительность почечно-заместительной терапии к моменту пересадки была 3,6 (0,2; 15,3) года. Группу сравнения составили 15 пациентов, не имевших в анамнезе хронических заболеваний почек. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным факторам кардиоваскулярного риска. Критериями исключения являлись наличие трансплантации почки, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и онкологических заболеваний в анамнезе. Срок наблюдения составил 6 мес. Данные анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования проанализированы и систематизированы с использованием программы «Statistica 17.0».

Результаты и их обсуждение. Почечно-заместительную терапию получали 83,3 % (45 пациентов) методом программного гемодиализа. С целью проведения эффективной процедуры гемодиализа проводят формирование артериовенозной фистулы. Этот метод сосудистого доступа является более предпочтительным, чем сосудистый протез или центральный венозный катетер, т. к. сопряжен с меньшим риском инфицирования. Эффективный гемодиализ требует скорости потока не менее 400 мл/мин. Физиологически плечевой кровоток составляет 60–120 мл/мин, тогда как достигает 500–900 мл/мин в артериовенозной фистуле предплечья и 900–1500 мл/мин у плеча. Таким образом, создание артериовенозной фистулы приводит к формированию локальной ишемии тканей, тем самым вызывая системную защиту организма на гипоперфузию тканей. Уже через 14 дней после формирования сосудистого доступа под влиянием нагрузки объемом увеличивается концентрация предсердного и мозгового натрийуретического пептида, а под влиянием прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка происходит увеличение высвобождения мозгового натрийуретического пептида. Получали постоянный амбулаторный перитонеальный диализ 16,7 % (9 пациентов). Являясь условно кардиопротективным, данный метод тем не менее сопряжен с гипергидратацией при длительном лечении, невозможностью быстрого достижения «сухого» веса при условии равновесия между внутри- и внеклеточным объемом [2].

Артериальная гипертензия ухудшает качество жизни и уменьшает продолжительность функционирования трансплантата, увеличивает риск внезапной сердечной смерти. При условии достижения нормальных показателей на диализном этапе лечения проще поддерживать целевой уровень артериального давления в течение первого года после пересадки, что способствует сохранению функции трансплантата и снижает риск эпизодов кардиоваскулярной патологии в последующем [3]. В группе исследования у 61,1 % (33 пациента) на диализном этапе наблюдалась артериальная гипертензия. Пациенты принимали от 1 до 4 антигипертензивных препаратов, однако у 50 % (27 человек) не достигались целевые показатели артериального давления на предоперационном этапе.

Характерным признаком снижения скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин является появление анемии. Установлено, что снижение уровня гемоглобина крови в среднем на 1 г/дл сопровождается значимым повышением риска дилатации левого желудочка, сердечной недостаточности и смерти.

Нормальным физиологическим ответом организма на гипоксию тканей, возникающую в связи с анемией, является, с одной стороны, повышение экстракции кислорода тканями, а с другой — снижение периферического сосудистого сопротивления и активация симпатической нервной системы с увеличением частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и минутного объема. Следствием такого гемодинамического ответа является увеличение преднагрузки миокарда и формирование гипертрофии левого желудочка [4]. В группе исследования перед трансплантацией у 81,5 % (44 пациента) диагностирована анемия легкой и средней степеней тяжести. Во время процедуры гемодиализа 77,8 % (42 пациента) получали препараты рекомбинантного эритропоэтина человека в дозировках, корректируемых концентрацией гемоглобина в крови. Результаты исследования показателей анемии отражены в таблице 1.

Таблица 1. — Показатели анемии у реципиентов трансплантата почки

Показатель M±m	Предоперационный период	Группа контроля
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,66±0,10	4,89±0,10
Гемоглобин, г/л	108±2*	144±3
Эритропоэтин, мМЕ/мл	24,0±2,4	15,5±6,8
* — достоверность различия показателей при p<0,05.		

Гипертрофия левого желудочка является наиболее частой эхокардиографической особенностью у пациентов, получающих диализное лечение и встречается в 70–90 % случаев. Нарушение расслабления миокарда ввиду развивающегося фиброза приводит к нарушению расслабления миокарда, что влечет за собой диастолическую дисфункцию левого желудочка. Существует мнение, что недостаточная эластичность сердечной мышцы у пациентов на диализе является главной причиной болезни. В результате неспособности сердечной мышцы полностью расслабиться снижается кровенаполнение левого желудочка, и как следствие, сокращается выталкиваемый в аорту в систолу объем крови, нарушая в конечном итоге весь цикл функционирования сердца [5].

Перед трансплантацией пациентам было проведено эхокардиографическое обследование. Результаты эхокардиографического исследования и их сравнение с группой контроля представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Результаты эхокардиографического исследования реципиентов

Параметр, (M±m)	Пациенты с ХБП (n = 54)	Пациенты без ХБП (n = 15)
ФВсимп., %	62,4±9,0	67,2±7,7
Ао, мм	31,9±4,3	28,7±4,0
ЛП, мм	39,3±5,2	39,1±7,5
КДР ЛЖ, мм	53,7±7,1	51,9±6,9
КСР ЛЖ, мм	37,0±6,3	31,8±6,4
КДОсимп., мл	140,1±49,2	140,0±31,3
КСОсимп., мл	57,3±4,4	45,5±6,2
УОсимп., мл	86,4±28,3	94,5±19,6
МЖПтолщ, мм	12,1±3,3	8,9±1,5*
ЗСЛЖтолщ, мм	11,8±2,7	8,8±1,0*
ПЗРПЖ, мм	23,8±5,1	27,2±4,9
Е/Амк	0,98±0,44	1,57±0,44*
Е/Атк	1,30±0,59	1,39±0,28
ИММЛЖ, г/м ²	140±12	81±5*
* — достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при p<0,05.		

Значение индекса массы миокарда левого желудочка у пациентов с хроническими заболеваниями почек превышало аналогичный показатель в группе контроля. Определялась большая толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в сравнении с группой контроля. В группе пациентов с хроническими заболеваниями почек наблюдалось уменьшение соотношения скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка, что является признаком диастолической дисфункции левого желудочка и не отмечается в группе контроля пациентов.

С целью оценки частоты встречаемости прогрессирования кардиоваскулярной патологии у пациентов с хроническими заболеваниями почек рассматривались такие события на отдаленном этапе, как смерть от кардиоваскулярной патологии, острый коронарный синдром, нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, фибрилляция желудочков), приступ стенокардии напряжения, потребовавший обращения за медицинской помощью; гипертонический криз, потребовавший обращения за медицинской помощью. Таким образом, за 6 мес. после операции у 33,3 % (18 пациентов) было диагностировано прогрессирование кардиоваскулярной патологии. При оценке частоты неблагоприятных событий в течение 6 мес. после трансплантации выявлено, что они чаще встречались у пациентов, имевших диастолическую дисфункцию левого желудочка по данным эхокардиографии перед операцией, чем у лиц без дисфункции (48,15 %, 18,52 %, $\chi^2 = 5,3$, $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что диастолическая дисфункция левого желудочка является маркером неблагоприятного прогноза в течение 6 мес. после трансплантации. Реципиенты трансплантата почки, имеющие диастолическую дисфункцию левого желудочка на предоперационном этапе, более подвержены прогрессированию кардиоваскулярной патологии после пересадки.

Литература

1. Анализ причин диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с хронической почечной недостаточностью / Д. В. Короткий [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургской мед. акад. последипл. образования. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 61–67.
2. Controversies in the management of the haemodialysis-related arteriovenous fistula following kidney transplantation / P. Vanderweckene [et al.] // Clin. Kidney J. — 2018. — Vol. 11, № 3. — P. 406–412.
3. Wheeler, D. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure. In: Cardiovascular disease in End-stage Renal Failure / D. Wheeler, C. Baigent // Loscalzo. — 2000. — P. 2–28.
4. Анемия у реципиентов пересаженных почек / В. А. Горяйнов [и др.] // Хирургия. — 2011. — № 11. — С. 64–67.
5. The effect of kidney transplantation on speckled tracking echocardiography findings in patients on hemodialysis / S. Hamidi [et al.] // J. Cardiovasc Thorac. Res. — 2018. — Vol. 10, № 2. — P. 90–94.

DIASTOLIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR RISK IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Smaliakova M. V.

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;
State Institution “The Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”,
Minsk, Republic of Belarus*

Cardiovascular disease is the leading cause of death of patients without graft dysfunction. It is necessary to study the echocardiographic features in patients with chronic kidney disease and their effect on the progression of cardiovascular pathology. Diastolic dysfunction of the left ventricle is considered as a predictor of cardiovascular risk in renal transplant recipients.

Keywords: renal transplant recipients, cardiovascular risk, diastolic dysfunction.

Поступила 02.07.2018

К ВОПРОСУ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СТЕНКЕ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Павленко С. А.¹, Алешкевич А. И.²

¹ Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь;

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Основной целью работы является изучение особенностей язвенно-инфильтративных изменений в стенке желудка и 12-перстной кишки при добро- и злокачественном язвенно-инфильтративном процессах. Работа основана на материалах клинического, эндоскопического, ультразвукового, рентгенологического методов исследования и магнитно-резонансной томографии (далее — МРТ) 116 пациентов,

находившихся на стационарном лечении или обследуемых амбулаторно в период с 2010 по 2018 гг. Информативность МРТ в дифференциальной диагностике хронической язвы желудка и 12-перстной кишки и злокачественного процесса с изъязвлением в стенке желудка: чувствительность — 96,3 %; специфичность — 97,8 %; точность — 97,3 %. Таким образом, результаты нашей работы позволяют признать целесообразность применения магнитно-резонансной томографии в круге диагностических методов и рекомендовать ее пациентам с хроническими изъязвлениями в стенке желудка для улучшения результатов ранней диагностики злокачественных язв.

Ключевые слова: язва желудка, язва 12-перстной кишки, рак желудка, МРТ.

Введение. В последние годы интерес к язве желудка как к предраковому заболеванию снижается, что связано с исследованиями, показывающими небольшую вероятность малигнизации язвы желудка [6]. Но изучение хронической язвы желудка и 12-перстной кишки продолжает оставаться актуальной проблемой хирургии, гастроэнтерологии, онкологии и имеет социальную значимость [1, 3, 4, 6].

Изъязвленные опухоли желудка и доброкачественная язва не имеют патогномичных клинических и морфологических проявлений [1, 2].

На сегодняшний день основным в диагностике рака желудка остается сочетание рентгенологического и эндоскопического исследования. С помощью методов лучевой диагностики получают лишь дополнительную информацию уже выявленного с помощью эндоскопии рака желудка. При эндоскопической диагностике доброкачественных и раковых язв желудка возможность правильной визуальной оценки характера язвы составляет 70–84 % [5, 7], а эндоскопическое и гистологическое заключения не совпадают в 12–43,7 % случаев [7].

Цель работы — изучение особенностей язвенно-инфильтративных изменений в стенке желудка и 12-перстной кишки при добро- и злокачественном язвенно-инфильтративном процессах при МРТ.

Материалы и методы. Работа основана на материалах клинического и инструментальных методов исследования, МРТ пациентов, находившихся в поликлиническом и абдоминальном отделениях УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», в отделениях терапевтического и хирургического профилей УЗ «Витебская областная клиническая больница», гастроэнтерологическом отделении УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр».

В основной группе в подгруппе с язвенно-инфильтративными изменениями обследовано 76 пациентов, из них мужчин было 48 (63,2 %), женщин — 28 (36,8 %). Медиана возраста в данной подгруппе составила 55 лет. Сорок пациентов входило в группу контроля. Из всех пациентов с язвой желудка и 12-перстной кишки в острую фазу болезни обследовано 73 (96 %), в фазу ремиссии — 3 (4 %). С язвенно-инфильтративными изменениями было обследовано: с язвой желудка ($n = 60$), язвой 12-перстной кишки ($n = 12$), язвой пилоробульбарной зоны ($n = 4$).

Для диагностики заболеваний желудка применяли эндоскопический, рентгенологический методы исследования. Высокопольную МРТ брюшной полости и желудка выполняли на магнитно-резонансном томографе «Intera» фирмы Philips (Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

МРТ желудка выполнялось по усовершенствованной нами методике с проведением исследования натощак и контрастированием водным раствором. На 1-м этапе исследование проводилось от куполов диафрагмы до крыльев подвздошных костей с использованием T1 ВИ, T2 ВИ, методики жироподавления. На 2-м этапе — от абдоминального участка пищевода и дна желудка до нисходящей части 12-перстной кишки в условиях тугого заполнения его полости с использованием преимущественно T2 ВИ, методики жироподавления, т. к. 2-й этап был направлен на непосредственное исследование стенки желудка и 12-перстной кишки, и достигалась наибольшая разница в интенсивности сигнала от исследуемых структур. Для адекватного растяжения полости желудка пациенту предлагалось выпить 500–1000 мл (в зависимости от размеров желудка) контрастного вещества после выполнения 1-го этапа исследования. Осмотр желудка и 12-перстной кишки осуществлялся полипозиционно и полипроекционно.

Достоверность подтверждена на основании сравнительного анализа результатов рентгенологического, эндоскопического исследований, МРТ с данными патоморфологических исследований, полученных при изучении биопсийного и послеоперационного резецированного материала.

Результаты и их обсуждение. Анализ возрастной структуры показал, что число пациентов с язвенно-инфильтративным процессом злокачественного характера увеличивается с возрастом. Пик максимальной заболеваемости у мужчин отмечался в возрастной группе 51–60 лет, а у женщин — в возрастной группе 71–80 лет. Во всех подгруппах основной группы и возрастных категориях до возрастной группы 71–80 лет отмечалось преобладание лиц мужского пола, а начиная с возрастной группы 71–80 лет и старше 80 лет — лиц женского пола.

Для достоверной оценки стенки желудка и получения основных МРТ-критериев ее поражения нами вначале были обследованы пациенты группы контроля ($n = 40$) с различными конституциональными осо-

бенностями. Медиана толщины неизменной стенки желудка при его достаточном наполнении и контрастировании водным раствором без медикаментозной релаксации составила 2,0 мм, 25–75 процентиля 2,0–2,3 мм при минимальном и максимальном значении толщины от 2,0 до 4,2 мм соответственно.

В диагностике нормы и желудочной патологии основным критерием явился показатель толщины желудочной стенки и наличие дефекта желудочной стенки в виде язвенной ниши. Характеристика толщины неизменной стенки желудка и при различных язвенно-инфильтративных процессах представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Толщина стенки желудка при различных язвенно-инфильтративных процессах желудка

Признак	ДЯИП	ЗЯИП
Толщина вала язвенного дефекта, мм		
Медиана	5,0	11,8
25–75 процентиля	3,5–9,0	7,0–34,0
min-max	4,0–6,0	8,9–15,0
Толщина края язвенного дефекта, мм		
Медиана	8,0	16,5
25–75 процентиля	4,0–14,0	10,5–26,6
min-max	6,3–9,5	13,4–20,6
Толщина дна язвенного дефекта, мм		
Медиана	4,0	10,0
25–75 процентиля	3,0–5,0	8,0–13,5
min-max	1,0–8,3	3,5–20,6

Результаты анализа материалов наших наблюдений позволяют выделить семь типов язвенно-инфильтративных изменений.

I тип — приподнято-возвышенный

- язвенно-инфильтративный процесс выступает в полость полого органа;
- дно язвенного дефекта не выходит за пределы наружного контура стенки органа;
- язвенный дефект на приподнято-возвышенном основании;
- форма в виде усеченного конуса или трапециевидная с небольшим углублением, соответствующим язвенной нише;
- края язвенного дефекта дифференцируются, хорошо выражены, слегка приподняты над нишей, невысокие, заострены или слегка закруглены;
- инфильтративный вал резко скошен; узкий; угол между инфильтративным валом и стенкой органа 110–116°, в среднем 112°;
- язвенно-инфильтративный процесс имеет четкие очертания и резкую границу с визуально неизменной стенкой органа;
- язвенная ниша неглубокая, глубиной 2,5–4,0 мм, Ме 3,0 мм; нижний/квартиль 2,7 мм; верхний/квартиль 3,5 мм; глубина ниши меньше диаметра ниши (100 %);
- диаметр ниши 5,6–15,5 мм, Ме 6,6 мм; нижний/квартиль 2,7 мм; верхний/квартиль 3,5 мм;
- диаметр ниши больше инфильтративного вала (62,5 %);
- общая протяженность язвенно-инфильтративного процесса 15,0–28,0 мм, Ме 20,5 мм; нижний/квартиль 18,8 мм; верхний/квартиль 22,8 мм;
- по локализации данный тип язвенно-инфильтративного процесса встречался только в желудке и характерен для доброкачественного язвенно-инфильтративного процесса (n = 8; 8 из 8 — доброкачественный процесс).

II тип — плоский язвенно-инфильтративный процесс

- язвенно-инфильтративный процесс выступает в полость полого органа;
- дно язвенного дефекта не выходит за пределы наружного контура стенки органа;
- нависающие края переходят в инфильтративный вал равномерной или неравномерной толщины, полого переходящий в визуально неизменную стенку органа; угол между инфильтративным валом и стенкой органа 138–159°, в среднем 145°;
- язвенно-инфильтративный процесс имеет относительно четкие очертания и границу с визуально неизменной стенкой органа;
- язвенная ниша глубиной 3,5–7,0 мм, Ме 5,5 мм; нижний/квартиль 4,2 мм; верхний/квартиль 6,5 мм;
- глубина ниши меньше диаметра ниши (100 %);

- язвенный дефект на уплощенно-утолщенном основании;
- язвенный дефект плоской формы, имеет вид «рваной» язвы; дно ниши неровное;
- края язвенного дефекта резко выражены, косо нависают над язвенным дефектом; умеренно-утолщены;
- диаметр ниши 26,0–42,0 мм, Me 31,9 мм; нижний/квартиль 27,0 мм; верхний/квартиль 38,9 мм;
- диаметр ниши по протяженности чаще равен (50 %) или приближается к протяженности инфильтративного вала (25 %);
- общая протяженность язвенно-инфильтративного процесса 41,0–107,0 мм, Me 84,9 мм; нижний/квартиль 57,0 мм; верхний/квартиль 101,9 мм;
- по локализации данный тип язвенно-инфильтративного процесса встречался только в желудке и характерен для злокачественного язвенно-инфильтративного процесса (n = 4, 3 из 4 — злокачественный процесс).

III тип — рампавидный язвенно-инфильтративный процесс

- язвенно-инфильтративный процесс выступает в полость полого органа;
- дно язвенного дефекта не выходит за пределы наружного контура стенки органа;
- язвенный дефект имеет форму рампы для скейтпарка;
- края язвенного дефекта дифференцируются, хорошо выражены, слегка приподняты над нишей, невысокие; заострены или слегка закруглены;
- инфильтративный вал пологий; равномерно убывающий к периферии от язвенного дефекта; плавно переходит в стенку органа; угол между инфильтративным валом и стенкой органа 120–170°, в среднем 145°;
- язвенно-инфильтративный процесс имеет четкие очертания и резкую границу с визуально неизменной стенкой органа;
- язвенная ниша глубиной 3,0–10,0 мм, Me 4,7 мм; нижний/квартиль 3,6 мм; верхний/квартиль 6,9 мм;
- глубина ниши < диаметра ниши (100 %);
- диаметр ниши 7,8–36,7 мм, Me 16,0 мм; нижний/квартиль 13,0 мм; верхний/квартиль 19,9 мм;
- диаметр ниши может быть как одинаково равным по протяженности инфильтративному валу (35 %), так и быть меньше (30 %) или больше него (35 %), в среднем на 5,0–10,0 мм;
- общая протяженность язвенно-инфильтративного процесса 26,3–117,7 мм, Me 41,0 мм; нижний/квартиль 35,5 мм; верхний/квартиль 57,4 мм;
- по локализации данный тип язвенно-инфильтративного процесса встречался преимущественно в желудке (n = 20, 19 — в желудке и 1 — в пилоробульбарной зоне) и чаще характерен для доброкачественного язвенно-инфильтративного процесса, но может быть проявлением злокачественного процесса (n = 20, 16 из 20 — доброкачественный процесс, 4 — злокачественный).

IV тип — дивертикулоподобный язвенно-инфильтративный процесс

- язвенно-инфильтративный процесс не выступает в полость полого органа;
- дно язвенного дефекта выходит за пределы наружного контура стенки органа, образуя как бы локальное выпячивание в виде дивертикулоподобного кармана;
- формируется угол между дном язвенной ниши и стенкой полого органа от 67 до 100°, в среднем до 82°;
- края язвенного дефекта не дифференцируются, не выражены, ограничивают вход в язвенный дефект, находясь на одном уровне с внутренним контуром стенки органа;
- края язвенного дефекта являются прямым продолжением визуально неизменной или слегка утолщенной стенки органа;
- инфильтративный вал не выражен или линейно утолщенный;
- угол между инфильтративным валом и стенкой отсутствует;
- язвенно-инфильтративный процесс имеет четкие очертания и резкую границу с визуально неизменной стенкой органа;
- язвенная ниша глубокая 9,0–10,0 мм, Me 9,5 мм; нижний/квартиль 9,0 мм; верхний/квартиль 10,0 мм;
- глубина ниши меньше диаметра ниши (100 %);
- диаметр ниши 15,4–22,8 мм, Me 16,0 мм; нижний/квартиль 15,4 мм; верхний/квартиль 22,8 мм;
- диаметр ниши равен протяженности инфильтративного вала (n = 2 или 66,7 %) или больше его (n = 1 или 33,3 %);
- общая протяженность язвенно-инфильтративного процесса 35,6–44,0 мм, Me 38,4 мм; нижний/квартиль 35,6 мм; верхний/квартиль 44,0 мм;
- по локализации данный тип язвенно-инфильтративного процесса встречался в желудке (n = 3, 2 — в желудке и 1 — в 12-перстной кишке); в 2 случаях характеризовал доброкачественный язвенно-инфильтративный процесс, в 1 — проявление злокачественного процесса.

V тип — инфильтративно-язвенный процесс

- преимущественно инфильтративный процесс в стенке полого органа с изъязвлением;
- язвенно-инфильтративный процесс выступает в полость полого органа;
- дно язвенного дефекта не выходит за пределы наружного контура стенки органа;
- края язвенного дефекта не дифференцируются, не выражены, ограничивают вход в язвенный дефект, находясь на одном уровне с внутренним контуром стенки органа;
- края язвенного дефекта переходят в инфильтративный вал неравномерной толщины или равномерно утолщенный, инфильтративный вал с ровными или бугристыми контурами;
- инфильтративный вал превышает диаметр язвенного дефекта, значительно распространяясь вдоль стенки органа;
- угол между инфильтративным валом и стенкой отсутствует;
- язвенно-инфильтративный процесс имеет нечеткие очертания и границу с визуально неизменной стенкой органа;
- глубина язвенной ниши 2,5–16,0 мм, Me 6,0 мм; нижний/квартиль 5,0 мм; верхний/квартиль 11,0 мм;
- глубина ниши преимущественно меньше диаметра ниши (n = 10 или 77 %); глубина ниши больше диаметра ниши (n = 2 или 15,3 %); глубина ниши равна диаметру ниши (n = 1 или 7,7 %);
- диаметр ниши 10,0–43,0 мм, Me 16,0 мм; нижний/квартиль 10,0 мм; верхний/квартиль 20,0 мм;
- диаметр ниши меньше протяженности инфильтративного вала (100 %);
- общая протяженность язвенно-инфильтративного процесса 59,0–156,7 мм, Me 118,7 мм; нижний/квартиль 85,0 мм; верхний/квартиль 128,0 мм;
- по локализации данный тип язвенно-инфильтративного процесса встречался только в желудке (n = 13); во всех случаях характеризовал злокачественный процесс (как первичный, так и вторичный).

VI тип — U-образный или подковообразный тип язвенно-инфильтративного процесса

Данный тип подразделяется на два подтипа в зависимости от степени погруженности в стенку или возвышения над ней: подтип VI — возвышающийся и подтип VI_{ут} — погруженный в толщу стенки желудка.

- язвенно-инфильтративный процесс выступает в полость полого органа;
- дно язвенного дефекта не выходит за пределы наружного контура стенки органа;
- форма в виде U или подковообразная; дефект подтипа VI возвышается над визуально неизменной стенкой органа в различной степени, язвенный дефект подтипа VI_{ут} как бы погружен, утоплен в стенку органа;
- края язвенного дефекта VI подтипа хорошо дифференцируются, резко выражены и возвышаются над нишей, высокие; заострены или слегка закруглены; перпендикулярны инфильтративному валу или визуально неизменной стенке органа;
- края язвенного дефекта подтипа VI_{ут} хорошо дифференцируются, хорошо выражены, невысокие; валикообразно утолщены, переходят в утолщенное дно язвенного дефекта;
- инфильтративный вал резко скошен; узкий; угол между инфильтративным валом и стенкой органа 76–105°, в среднем 86°;
- язвенно-инфильтративный процесс имеет четкие очертания и резкую границу с визуально неизменной стенкой органа;
- язвенная ниша глубиной: подтип VI 3,5–5,0 мм, Me 4,6 мм, нижний/квартиль 3,9 мм; верхний/квартиль 5,0 мм; подтип VI_{ут} — 5,0–9,3 мм, Me 8,3 мм, н/квартиль 6,3 мм; в/квартиль 9,0 мм;
- глубина ниши меньше диаметра ниши при подтипе VI_{ут} в 100 % случаев и при подтипе VI — в 87,5 % случаев; при подтипе VI глубина ниши равна диаметру ниши в 12,5 % случаев;
- диаметр ниши: подтип VI — 5,0–18,0 мм, Me 8,8 мм, нижний/квартиль 7,0 мм; верхний/квартиль 11,2 мм; подтип VI_{ут} — 38,8–45,0 мм, Me 41,5 мм, нижний/квартиль 39,4 мм; верхний/квартиль 44,0 мм;
- диаметр ниши превышает длину инфильтративного вала при подтипе VI_{ут} (100 %) и при подтипе VI (50 %); реже равен протяженности инфильтративного вала, преимущественно при подтипе VI (50 %);
- общая протяженность язвенно-инфильтративного процесса: подтип VI 15,0–30,0 мм, Me 21,7 мм, нижний/квартиль 17,1 мм; верхний/квартиль 26,0 мм; подтип VI_{ут} — 58,0–82,8 мм, Me 65,1 мм, нижний/квартиль 60,1 мм; верхний/квартиль 75,4 мм;
- по локализации данный тип язвенно-инфильтративного процесса встречался только в выходном отделе желудка или 12-перстной кишке (n = 12; 10 — в выходном отделе желудка; 2 — в 12-перстной кишке; подтип VI_{ут} встречался только в выходном отделе желудка и характеризовал только злокачественный процесс).

VII тип — выемкообразный язвенно-инфильтративный процесс

- язвенно-инфильтративный процесс выступает в полость полого органа;

- дно язвенного дефекта не выходит за пределы наружного контура стенки органа;
- язвенно-инфильтративный процесс в виде локального утолщения стенки органа с углублением, соответствующим язвенной нише;
- края язвенного дефекта не дифференцируются, не выражены, ограничивают вход в язвенный дефект, находясь на одном уровне с внутренним контуром стенки органа;
- края язвенного дефекта являются прямым продолжением слегка утолщенной стенки органа;
- инфильтративный вал выражен и умеренно утолщен; контуры ровные;
- угол между инфильтративным валом и стенкой органа отсутствует;
- язвенно-инфильтративный процесс имеет четкие очертания и резкую границу с визуально неизменной стенкой органа;
- язвенная ниша глубиной 2,5–8,0 мм, Me 4,8 мм; нижний/квартиль 3,8 мм; верхний/квартиль 5,0 мм;
- глубина ниши меньше диаметра ниши (84,6 %);
- диаметр ниши 4,0–13,0 мм, Me 7,5 мм; нижний/квартиль 6,0 мм; верхний/квартиль 8,8мм;
- диаметр ниши меньше (46,2 %) или равен (38,4 %) инфильтративному валу;
- общая протяженность язвенно-инфильтративного процесса 15,0–37,2 мм, Me 27,8 мм; нижний/квартиль 20,0 мм; верхний/квартиль 29,5 мм;
- по локализации данный тип язвенно-инфильтративного процесса встречался чаще в 12-перстной кишке, чуть реже в желудке и пилоробульбарной зоне;
- характерен для доброкачественного язвенно-инфильтративного процесса (n = 13, 12 из 13 — доброкачественный процесс).

В диагностике характера язвенно-инфильтративной патологии использовался ряд количественных и качественных МРТ-признаков. Сравнительная характеристика этих критериев при различных язвенно-инфильтративных процессах представлена в таблице 2.

Таблица 2. — Характеристика распределения симптомов при различных изъязвлениях желудка по данным МРТ

Показатель	ДЯИП (n = 47)		ЗЯИП (n = 26)	
	абс.	%	абс.	%
Однородность стенки в области язвенного дефекта	44	93,6	15	57,7
Неоднородность стенки в области язвенного дефекта	3	6,4	11	42,3
Однородность стенки в области края язвенного дефекта	46	97,9	11	42,3
Неоднородность стенки в области края язвенного дефекта	1	2,1	15	57,7
Однородность стенки в области инфильтративного вала	44	93,6	12	46,2
Неоднородность стенки в области инфильтративного вала	3	6,4	14	53,8
Симметричность инфильтративного вала	44	93,6	4	15,4
Асимметричность инфильтративного вала	3	6,4	22	84,6
Внутренние контуры в области язвенного дефекта ровные	43	91,5	12	46,2
Внутренние контуры в области язвенного дефекта неровные	4	8,5	14	53,8
Внутренние контуры в области инфильтративного вала ровные	43	91,5	6	23,1
Внутренние контуры в области инфильтративного вала неровные	4	8,5	20	76,9
Диаметр язвенной ниши, мм				
< или = 10	26	55,3	5	19,2
>10, но <25	20	42,6	10	38,4
= или >25	1	2,1	11	23,4
Глубина язвенной ниши, мм				
< или = 5	40	85,1	10	38,5
>5, но <15	7	14,9	13	50
= или >15мм	–	–	3	11,5
Толщина дна язвенной ниши, мм				
<5	37	78,7	3	11,5
если >5, но <10	10	21,3	8	30,8
>10 или = 10	–	–	15	57,7

Продолжение таблицы 2

Показатель	ДЯИП (n = 47)		ЗЯИП (n = 26)	
	абс.	%	абс.	%
Длина инфильтративного вала со стороны максимальной протяженности от язвы, мм				
< или =10	32	68,1	1	3,8
>10 <15	9	19,1	4	15,4
> или = 15	6	12,8	21	80,8
Суммарная протяженность инфильтративного вала по обе стороны от язвы, мм				
< или = 20	32	68,1	2	7,7
>20 < или = 25	8	17	2	7,7
>25 <30	4	8,5	1	3,8
> или = 30	3	6,4	21	80,8
Общая протяженность язвенно-инфильтративного процесса, мм				
< или = 30	28	59,6	1	3,8
>30 или <45	16	34	1	3,8
= или >45	3	6,4	24	92,4
Толщина стенки желудка в области инфильтративного вала, мм				
< или = 10	47	100	10	38,5
>10	–	–	16	61,5
Толщина стенки желудка в области края язвенного дефекта, мм				
< или = 10	42	89,4	–	–
>10	5	10,6	26	100
Коэффициент отношения диаметра язвенной ниши к длине инфильтративного вала со стороны максимальной протяженности от язвы				
>0,5	47	100	13	50
< или = 0,5	–	–	13	50
Коэффициент отношения длины инфильтративного вала со стороны максимальной протяженности от язвы к диаметру язвенной ниши				
< или = 1	37	78,7	9	34,6
>1	10	21,3	17	65,4
Коэффициент отношения суммарной протяженности инфильтративного вала по обе стороны от язвы к диаметру язвенной ниши				
< или = 1	8	17	4	15,4
>1 и <2	28	59,6	6	23,1
>2	11	23,4	16	61,5
Коэффициент отношения диаметра язвенной ниши к общей протяженности язвенно-инфильтративного процесса				
> или = 0,3	47	100	13	50
<0,3	–	–	13	50
Коэффициент отношения общей протяженности язвенно-инфильтративного процесса к диаметру язвенной ниши				
< или = 3	37	78,7	10	38,6
>3 и <5	10	21,3	8	30,7
>5	–	–	8	30,7

Продолжение таблицы 2

Показатель	ДЯИП (n = 47)		ЗЯИП (n = 26)	
	абс.	%	абс.	%
Коэффициент отношения глубины язвенного дефекта к длине инфильтративного вала со стороны максимальной протяженности от язвы				
> или = 0,4	39	83	5	19,2
<0,4	8	17	21	80,8
Коэффициент отношения длины инфильтративного вала со стороны максимальной протяженности от язвы к глубине язвенного дефекта				
< или = 2,5	34	72,3	3	11,5
>2,5	13	27,7	23	88,5
Соотношение диаметра язвенной ниши и длины инфильтративного вала со стороны максимальной протяженности от язвы				
Равны	19	40,4	2	7,7
Диаметр меньше вала	8	17	19	73,1
Диаметр больше вала	20	42,6	5	19,2
Граница между инфильтративно-язвенным процессом и визуально неизменной стенкой органа				
Четкая, плавная	36	76,6	6	23,1
Нечеткая	2	4,3	12	46,2
Четкая, обрывистая	9	19,1	8	30,7

Как видно из таблицы 2, результаты нашей работы позволили выделить сочетание наиболее достоверных количественных и качественных МРТ-признаков добро- и злокачественного язвенно-инфильтративного процессов, определить признаки пограничных изменений между добро- и злокачественным язвенно-инфильтративным процессом в стенке желудка. Пациенты с пограничными изменениями нуждались в динамическом наблюдении и повторной МРТ.

Видеофиброгастродуоденоскопия выполнена всем пациентам (100 %), щипковая биопсия — 64 пациентам (87,7 %), патогистологическое исследование — 66 (90,4 %), рентгенологическое исследование — 44 (60,3 %). Повторная фиброгастродуоденоскопия проведена 67 пациентам, повторное патогистологическое исследование — 44, рентгеноскопия — 4.

Данные сравнительной характеристики информативности диагностических методов в определении характера язвенно-инфильтративного характера представлены в таблице 3.

Таблица 3. — Значения чувствительности, специфичности и точности МРТ, ВФГДС, патогистологического исследования, рентгеноскопии в дифференциальной диагностике хронической язвы и язвенно-инфильтративного процесса злокачественного характера у пациентов основной группы

Метод исследования	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Ч, %	С, %	Т, %
ВФГДС (1-е исследование), n = 71	22	7	4	38	84,6	84,4	84,5
ВФГДС (окончательное исследование), n = 73	24	1	2	46	92,3	97,9	96,0
МРТ (1-е исследование), n = 73	26	2	1	44	96,3	95,6	95,8
МРТ (окончательное исследование), n = 73	26	1*	1	45	96,3	97,8	97,3
Патогистологическое исследование (1-е исследование), n = 64	14	—	12	38	54,0	100	81,0
Патогистологическое исследование (окончательное исследование), n = 66	25	2	2	37	92,6	95,0	94,0

Продолжение таблицы 3

Метод исследования	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Ч, %	С, %	Т, %
Рентгеноскопия желудка (1-е исследование), n = 44	12	8	5	19	70,5	70,4	70,5
Рентгеноскопия желудка (окончательное исследование), n = 44	14	8	3	19	82,4	70,3	75,0
* — один пациент прооперирован, повторное МРТ не проведено.							

Как видно из таблицы 3, однократное патогистологическое исследование и рентгеноскопия желудка уступают магнитно-резонансной томографии по параметрам диагностической эффективности; соответственно в 12 наблюдениях данные первого патогистологического исследования и в 5 случаях рентгеноскопии были недостаточны для уверенной диагностики злокачественного язвенно-инфильтративного процесса в толще стенки желудка, и была ошибочно диагностирована доброкачественная язва желудка.

Заключение. В ходе проведенной работы были решены следующие задачи:

1. Разработали впервые МРТ-семиотику добро- и злокачественного язвенно-инфильтративного процесса в стенке желудка и 12-перстной кишки.
2. Определили сочетание количественных и качественных МРТ-признаков изменений в стенке желудка, 12-перстной кишки, значимых для дифференциальной диагностики язвенно-инфильтративного процесса злокачественной и доброкачественной язвы.
3. Определили информативность МРТ в дифференциальной диагностике добро- и злокачественных изъязвлений в сравнении с результатами эндоскопического и патоморфологических исследований. Чувствительность, специфичность, точность МРТ в диагностике изъязвленного рака и хронической язвы желудка составили 96,3, 97,8, 97,3 % соответственно.

Таким образом, результаты нашей работы позволяют признать целесообразность применения МРТ в круге диагностических методов и рекомендовать ее пациентам с хроническими изъязвлениями в стенке желудка для улучшения результатов ранней диагностики злокачественных язв и обеспечения индивидуального подхода при выборе тактики дальнейшего наблюдения и ведения пациентов с пограничными изменениями.

Литература

1. Диомидова, В. Н. Использование современных технологий лучевой диагностики в скрининге изъязвленного рака желудка / В. Н. Диомидова, Л. А. Воропаева // Вестн. Чувашского университета. — 2010. — № 3. — С. 102–109.
2. Киношенко, Ю. Т. «Современный» рак желудка и возможности рентгенодиагностики и дифференциальной диагностики его отдельных эволюционных форм / Ю. Т. Киношенко // Променева диагностика, променева терапия. — 2011. — № 3–4. — С. 114–123.
3. Логунов, К. В. Ранние формы рака и малигнизация язвенных поражений слизистой оболочки желудка / К. В. Логунов, Е. А. Пахомов // Вестн. нац. медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова. — 2010. — Т. 5, № 2. — С. 29–32.
4. Панышин, Г. А. Современное краткое состояние вопроса о первичных неходжкинских лимфомах желудочно-кишечного тракта: тенденции в лечении неходжкинских лимфом желудка / Г. А. Панышин // Вестн. РНЦРР МЗ РФ. — 2013. — Т. 2, № 13.
5. Пахомов, Е. А. Современные инструментальные методы диагностики малигнизации язв и рака желудка на ранних стадиях / Е. А. Пахомов, К. В. Логунов, С. Н. Деркачев // Сибирский мед. журнал. — 2009. — Т. 24, № 3, вып. 2. — С. 30–34.
6. Язвенная болезнь желудка и рак (мифы и реальность / А. Ф. Черноусов [и др.] // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. — 2006. — № 1. — С. 4–10.
7. Сложности дифференциальной диагностики заболеваний желудка (изъязвление, стриктура, полип) / А. Черноусов [и др.] // Врач. — 2013. — № 1. — С. 30–33.

TO THE QUESTION OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ULCEROUS INFLATRATIVE CHANGES IN THE WALL OF THE STOMACH AND DUODENUM IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Pavlenko S. A.¹, Aleshkevich A. I.²

¹Educational Establishment “Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University”, Vitebsk, Republic of Belarus;

²Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Literature review is devoted to the issues of early diagnostics of stomach malignant neoplastic processes. Magnetic resonance tomography of stomach and duodenum ulcer and malignant neoplastic processes is considered as an early diagnostics of gastric cancer. The problems of gastric cancer diagnostics are discussed in the literature

review. The article presents the comparison of both the signs of ulcer and malignant tumors. The description of the signs of ulcer and malignant tumors in early detection of malignant stomach tumors is given. High morbidity and mortality caused by gastric cancer, the problems of gastric cancer diagnosing require the search for other diagnostic methods in the detection of this pathology.

Keywords: stomach and duodenal ulcer, gastric cancer, magnetic resonance tomography.

Поступила 22.06.2018

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Полякова Е. О., Бондарь А. А.

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

Реферат. Проведенное исследование позволило оценить качество жизни пациентов, страдающих артериальной гипертензией (далее — АГ). Так, у пациентов с низкой приверженностью к лечению (далее — НПЛ) качество жизни существенно снижено за счет связанных с болью ограничений физической и повседневной активности, а также значительного ограничения социальных контактов и снижения уровня общения, негативной оценки перспектив лечения. Социальная ситуация человека существенно изменяется в зависимости от приверженности к терапии.

Ключевые слова: АГ, качество жизни, комплаенс.

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются в большинстве своем хроническими и требуют от пациента многолетнего скрупулезного приема препаратов. Лечение АГ является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, т. к. нелеченная или недостаточно хорошо леченная АГ опасна своими серьезными осложнениями. Успех в достижении целевого артериального давления (далее — АД) и качество жизни пациента зависят от приверженности к лечению.

Цель работы — оценка качества жизни кардиологических пациентов и выявление факторов, ассоциированных с приверженностью к антигипертензивной терапии.

Материалы и методы. Программа скрининга включала стандартный эпидемиологический протокол на активное обнаружение сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска. Диагноз верифицировался в соответствии с критериями ВОЗ с учетом их последних изменений и дополнений. В соответствии с критериями ESH/ESC все пациенты имели высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Из психологических методов исследования использовались: тест Мориски–Грина [3]; опросник качества жизни SF-36 [4]; клиническая беседа. Сопоставление 2-х групп по всем учетным параметрам проводилось с помощью пакета программ SAS (версия 6.12). При анализе рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m). Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Использовались программы параметрического и непараметрического анализа [5].

Результаты и их обсуждение. Всего в исследовании участвовало 48 пациентов, включались мужчины и женщины старше 44 лет с исходным уровнем систолического АД 140–179 мм рт. ст., диастолического АД до 100 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии или без нее. Всем пациентам кроме общего клинического обследования, включавшего измерение АД, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), проводилась оценка факторов риска, сопутствующей терапии.

Приверженность пациента к антигипертензивной терапии оценивалась с помощью теста Мориски–Грина. По результатам ответов пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты с НПЛ (хотя бы один ответ «да»); 2-я группа — пациенты с высокой приверженностью к лечению (далее — ВПЛ) (все 4 ответа «нет»). Пациентов с низкой приверженностью к терапии оказалось значительно больше, чем с высокой (61,1 против 38,9 % соответственно, $p = 0,0001$). Пациенты с НПЛ были немного старше, среди них преобладали мужчины ($p = 0,001$). В группе пациентов с ВПЛ, наоборот, преобладали женщины ($p = 0,001$).

Диагноз впервые выявленной АГ у пациентов с НПЛ также был у значительно меньшего числа человек по сравнению с пациентами группы ВПЛ. Лиц с впервые выявленной АГ в данной группе было больше ($p = 0,001$), также, как и пациентов с ИБС ($p = 0,01$) и СД ($p = 0,001$).

Уровень АД (как систолического, $p = 0,0001$, так и диастолического, $p = 0,0001$) у пациентов НПЛ был выше, чем в группе ВПЛ. Уровень АД пациентов группы ВПЛ был ниже, чем у пациентов в группе НПЛ.

Среди пациентов группы НПЛ и ВПЛ достоверных отличий относительно малоподвижного образа жизни и курения не выявлено. Среди пациентов группы НПЛ реже встречались сопутствующие ИБС

и сахарный диабет. Пациенты группы ВПЛ имели возможность проводить самоконтроль АД в домашних условиях, т. к. у них чаще регистрировалось наличие домашних тонометров. Отмечено, что пациенты из группы НПЛ реже лечились, они меньше принимали антигипертензивные препараты (и-АПФ ($p = 0,001$), АРА ($p = 0,001$), АК ($p = 0,003$) и антиангинальные препараты (нитраты ($p = 0,002$), аспирин ($p = 0,001$)) в сравнении с пациентами ВПЛ. Исключение составили β -блокаторы и диуретики, которые в обеих группах принимались с одинаковой частотой.

Успех в достижении целевого АД во многом зависит от приверженности пациента к лечению. При анализе вклада различных факторов в приверженность пациентов к терапии имеют достоверное значение: наличие сахарного диабета; наличие домашнего тонометра; терапия БРА; женский пол; использование длительного лекарственного обеспечения. Среди факторов, ассоциированных с ВПЛ, достоверное значение имеют: принадлежность к женскому полу; присутствие в терапии АК, и-АПФ, АРА; наличие сопутствующей ИБС, сахарного диабета; наличие домашнего тонометра. Среди факторов, ассоциированных с НПЛ, достоверное значение имеют: пожилой возраст; длительный анамнез артериальной гипертензии; малоподвижный образ жизни.

При интерпретации данных опросника качества жизни SF-36 в общей выборке выявлено:

- снижение физического функционирования (PF): преобладание данного показателя у женщин (50,5%);
- уменьшение ролевого функционирования у лиц пенсионного возраста;
- статистически значимых различий при изучении показателей интенсивности боли (BP) по гендерному признаку, месту проживания, социальному статусу не выявлено;
- снижение ролевого функционирования свидетельствует о значительной ограниченности физического состояния пациентов.

Показатели жизненной активности (VT) психологического компонента жизни во всех категориях практически одинаковы. Высокие показатели отмечаются при анализе психического компонента здоровья, что интерпретируется наличием психического благополучия. О сохранении социальных контактов свидетельствуют высокие показатели параметра — социальное функционирование (SF), обусловленное физически-эмоциональным состоянием. Выявлено снижение ролевого функционирования (RE) психического компонента, который доминирует у мужчин, превышая на 50 % показатель женского населения, что статистически достоверно ($p < 0,05$), а также у лиц трудоспособного возраста по сравнению с лицами пенсионного возраста на 15 %. Показатель ролевого функционирования снижается также в зависимости от степени, что свидетельствует о том, что эмоциональное состояние мешает выполнению работы и другой повседневной деятельности.

Вторая часть опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья. Для оценки качества жизни пациентов использованы 6 показателей, включающие: оценку качества передвижения в пространстве, качество самообслуживания, качество повседневной активности, оценку боли и дискомфорта, анализ тревоги и депрессии, динамику состояния здоровья.

При оценке качества передвижения в пространстве: большинство пациентов общей выборки в качестве передвижения в пространстве не отмечало каких-либо проблем. У каждого третьего пациента отмечались некоторые проблемы с передвижением в пространстве, тогда как сильное ограничение движения отмечали 1,4 %. Эта тенденция отмечается как среди мужчин, так и среди женщин. Однако среди женщин с ИБС некоторые проблемы с передвижением встречаются достоверно чаще, нежели у мужчин.

Вторым показателем качества жизни является способность к самообслуживанию пациентов. Общая выборка: более 80 % пациентов общей выборки отметили, что не имеют проблем с самообслуживанием; 15,7 % выявили некоторые трудности при мытье и одевании и только 2 % обследованных отметили, что нуждаются в посторонней помощи. Разница в качестве самообслуживания у пациентов с низкой приверженностью к терапии высокой не была достоверна.

При оценке качества повседневной активности каждый второй кардиологический пациент не отмечал проблем с выполнением повседневных дел. В отличие от первых двух пунктов, характеризующих качество жизни, около 40 % пациентов отмечают проблемы с выполнением повседневных дел и 4,5 % затрудняются в выполнении повседневных дел. В отличие от пациентов с НПЛ каждый второй пациент с ВПЛ не отмечает проблем с выполнением повседневных дел, что статистически достоверно.

Одним из важных пунктов качества жизни пациентов является оценка боли и дискомфорта, поскольку известно, что именно эти показатели являются основными симптомами анализируемой нозологии. По данным анкетирования, больше половины пациентов отмечают небольшую боль или дискомфорт, что носит достоверный характер. Наряду с этим каждый третий пациент не чувствует боли и дискомфорта и всего лишь 4 % отметили наличие выраженного чувства боли и дискомфорта. Анализ групповых особенностей

оценки боли и дискомфорта продемонстрировал, что у НПЛ доля лиц с небольшой и сильной болью (дискомфортом) встречается достоверно чаще по сравнению с ВПЛ.

Также одним из важных пунктов качества жизни является анализ самооценки наличия тревоги и депрессии. О наличии выраженной тревоги и депрессии заявили только 2,4 % пациентов общей выборки. Каждый второй пациент отметил, что в момент обследования имеется небольшая тревога и депрессия. И около 40 % обследованных лиц отмечали отсутствие чувства тревоги и депрессии в каждодневной жизни. Большинство пациентов с ВПЛ отмечает небольшую тревогу и депрессию и каждый третий не жалуется на наличие чувства тревоги и депрессии. Среди пациентов с НПЛ картина иная. Так, доля пациентов с отсутствием и наличием небольшой депрессии сопоставима.

Опросник позволяет оценить динамику состояния здоровья. Каждый второй пациент общей выборки отмечал, что за последний год состояние здоровья ухудшилось. Примерно столько же пациентов заявляют об отсутствии динамики состояния здоровья и только 7 % лиц отметили улучшение качества жизни. Анализ динамики самооценки качества жизни среди групп показал следующую картину: между пациентами с ВПЛ и НПЛ выявлена достоверная разница в самооценке изменения состояния здоровья за последний год.

Заключение. Анализ данных исследования оценки качества жизни у кардиологических пациентов и определение факторов, ассоциированных с приверженностью к антигипертензивной терапии, позволили выявить, что у пациентов с НПЛ по сравнению с группой ВПЛ оценка качества жизни снижена по всем шкалам.

Наиболее резкие различия отмечены по шкалам физического функционирования, ролевого функционирования, боли и социального функционирования ($p < 0,05$).

Каждый второй пациент с НПЛ отмечал, что за последний год состояние здоровья ухудшилось ($p < 0,05$), а 77 % лиц с ВПЛ отметили улучшение качества жизни ($p < 0,001$).

Литература

1. Что нового в рекомендациях ESC по ОКС? <https://doc2doc.by/esc-stemi-guidelines-2017/>.
2. Об утверждении некоторых клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения: постановление Минздрава РБ 6 июня 2017 г., № 59.
3. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. / D. E. Morisky, L. W Green, D. M. Lewine // Med. Care. — 1986. — Vol. 24, № 1. — P. 67–74.
4. Ware, J. E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scale: A User's Manual / J. E. Ware., M. Kosinski, S. D. Keller ; The Health Institute, New England Medical Center. — Boston : Mass, 1994.
5. Лемешко, Б. Ю. Модели распределений статистик непараметрических критериев согласия при проверке сложных гипотез с использованием оценок максимального правдоподобия. Ч. 1 / Б. Ю. Лемешко, С. Б. Лемешко // Измерительная техника. — 2009. — № 6. — С. 3–11.

QUALITY OF LIFE OF CARDIAC PATIENTS, IDENTIFYING FACTORS ASSOCIATED WITH ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Polyakova E. O., Bondar H. A.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The study allowed us to assess the quality of life of patients suffering from arterial hypertension (AH). Thus, in patients with low adherence to treatment (LAT), the quality of life is significantly reduced due to pain-related limitations of physical and behavioral activity, as well as a significant limitation of social contacts and reduced communication, negative assessment of treatment prospects. The social situation of a person varies significantly depending on the commitment to therapy.

Keywords: arterial hypertension, quality of life, compliance.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЭКЗЕМОЙ

Шиманская И. Г., Панкратов О. В., Руденкова Т. В., Милькото Н. А., Соловей О. М.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В группу исследования были включены 47 пациентов, из них 32 — с атопическим дерматитом (АД), 15 — с экземой. В группу контроля были включены 10 практически здоровых лиц. Возраст

пациентов составил 25 (18/37) лет. В сыворотке крови пациентов определяли значения показателей липидного (Апо-А, Апо-В), минерального (Са), витаминного (витамина D) обмена. Анализ результатов, полученных в ходе определения значений показателей липидного, минерального, витаминного обменов в сыворотке крови пациентов с атопическим дерматитом и экземой, позволил установить достоверное увеличение уровня кальция с одновременным снижением показателей витамина D и Аро-А1 у данной группы пациентов в сравнении с показателями практически здоровых лиц группы контроля.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, Апо-А, Апо-В, кальций, витамин D.

Введение. В настоящее время под термином АД принято понимать хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее чаще в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к другим атопическим, чаще респираторным заболеваниям, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к специфическим (аллергенным), так и неспецифическим раздражителям [1].

На современном этапе атопический дерматит рассматривается как болезнь с генетической предрасположенностью к кожным реакциям и часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями. Отягощенная наследственность по таким заболеваниям, как атопическая бронхиальная астма, вазомоторный ринит, атопический конъюнктивит и атопическая крапивница, прослеживается у 80 % пациентов с атопическим дерматитом [2].

Следует, однако, признать, что на сегодняшний день патогенетически обоснованная концепция атопического дерматита отсутствует, требуется дальнейшее, более полное и углубленное изучение иммунных и неспецифических механизмов формирования и развития атопического дерматита, определение информативных клинико-лабораторных критериев и показателей, что позволит выделить клинико-патогенетические варианты атопического дерматита, разработать и применить дифференцированный подход к их лечению.

В. Н. Завадский предлагает рассматривать атопический дерматит с точки зрения системного заболевания, при котором в патологический процесс вовлекаются различные органы и системы. В ряде случаев системные проявления атопического дерматита связывают с нарушениями в процессе пищеварения, метаболическими изменениями, иммунологическим дисбалансом [3]. Так, для пациентов с тяжелым течением атопического дерматита характерны низкие концентрации холестерина, общего билирубина, мочевины и активность γ -ГТФ по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

Аполипопротеины представляют собой белковую часть макромолекулярных липидных комплексов — липопротеинов, состоящих из холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, эфиров холестерина и самих аполипопротеинов. Последние обеспечивают растворимость липопротеинов и тем самым дают возможность транспортировки липидов по всему организму с током крови.

Аполипопротеин А (Аро-А) активизирует биохимические процессы, направленные на включение холестерина из тканей организма в состав ЛПВП и его дальнейшее выведение из организма. В организме человека он присутствует в двух формах (Аро-А1 и Аро-А2), преобладающей из которых является Аро-А1. Аполипопротеин В (Аро-В) является основным белковым компонентом ЛПНП. Определение концентраций Аро-А и Аро-В является показателем липидного обмена. Полученные в ходе исследований данные позволили установить, что для пациентов с АД характерным является повышение в крови уровня ЛПНП на фоне нормального уровня ЛПВП.

У пациентов с атопическим дерматитом наиболее ранним и глубоким изменениям подвергается γ -ГТФ — фермент, катализирующий перенос γ -глутамила на аминокислоту или пептид, или на другую молекулу. При участии γ -ГТФ происходит транспорт аминокислот через клеточную мембрану. γ -ГТФ содержится в основном в мембранах эпителиальных клеток, обладающих высокой секреторной или адсорбционной способностью (эпителий желчных путей, печеночных канальцев, проксимальных канальцев нефрона, выводных протоков панкреатической экзокринной ткани и ворсинчатых клеток тонкой кишки). Активность фермента в плазме крови у здоровых людей по сравнению с таковой в тканях невелика. Наиболее частая причина ее изменения в сыворотке крови — патология печени [4].

Некоторые исследования показали, что атопический дерматит сопровождается не только классическими «аллергическими» сопутствующими заболеваниями, но и возникает как системное заболевание с повышенным сердечно-сосудистым риском. Уровни некоторых маркеров атеросклероза (фракталкин/СХ3СL1, ССL8, М-СF, HGF) значительно увеличиваются только при атопическом дерматите. В исследованиях Р. М. Brunner Р. М. et al. было показано, что концентрации некоторых медиаторов атеросклероза в сыворотке (например, Е-селектин, PI3 / элафин, ССL7, IL-16) коррелировали с SCORAD [5].

При хронических дерматозах происходит нарушение процессов перекисного окисления липидов эритроцитов, т. к. в большинстве случаев заболевания кожи являются или следствием биохимических сдвигов в организме, или сами вызывают метаболические изменения. Однако активность антиоксидантной системы при этих заболеваниях остается малоизученной. У пациентов с эндогенной экземой наблюдается высокий уровень малонового диальдегида и каталазы, что свидетельствует об активации окислительных процессов липидов эритроцитов крови. У пациентов с атопическим дерматитом выявлены минимальные изменения показателей перекисного окисления липидов при всех стадиях заболевания [6].

Роль витамина D в развитии атопического дерматита обсуждается, но нет единого мнения. Преобладающее число исследований указывает на витамин D в качестве средства профилактики атопического дерматита, но также имеются данные о том, что высокий уровень витамина D влияет на развитие атопического дерматита. Эти противоречивые результаты могут быть объяснены гипотезой, предложенной Bensen, о бимодальном и/или гендерном отношении витамина D и аллергических заболеваний кожи [7].

Витамин D относится к жирорастворимым витаминам. Его синтез происходит в коже под воздействием ультрафиолетового облучения, при этом 7-дегидрохолестерин превращается в витамин D₃ (холекальциферол). В печени происходит гидроксилирование витаминов D₂ и D₃ при участии фермента 25-гидроксилазы с образованием 25-гидроксивитамина D или кальцидиола. В почечных канальцах кальцидиол гидроксилируется при участии фермента 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) в 1,25-дигидроксивитамин D — кальцитриол, который представляет собой биологически активную форму витамина D. Кальцитриол связывается с ядерными рецепторами витамина D (VDR), находящимися в тканях-мишенях.

Витамин D оказывает влияние на обмен кальция в организме, увеличивая его кишечную абсорбцию, а также участвует в важнейших регуляторных механизмах врожденного и адаптивного иммунитета, что связано с иммуномодулирующим действием и влиянием на дифференцировку клеток посредством регуляции транскрипции генов. При псориазе и АД выявлена прямая зависимость между величиной дефицита витамина D и тяжестью заболевания. В свою очередь нарушения минерального обмена, особенно дефицит кальция, могут приводить к повышению проницаемости кровеносных сосудов, что облегчает проникновение аллергенов в кровеносное русло и способствует их быстрому распространению в организме.

Проводились исследования, которые оценивали корреляцию уровня витамина D с тяжестью и распространенностью АД. Было отмечено, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выше у пациентов с легким течением АД по сравнению с пациентами с умеренным и тяжелым течением. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что тяжесть АД связана с концентрацией витамина D. Однако ряд авторов указывает на противоположные результаты. Heimbeck et al. показали, что риск развития АД ниже у детей с низким уровнем витамина D в сыворотке крови по сравнению с группой контроля. Chiu обнаружил отсутствие достоверной значимости между уровнем витамина D и тяжестью АД. У детей с легким течением АД были выявлены низкие уровни витамина D в сыворотке крови по сравнению с пациентами с умеренным и тяжелым течением АД, хотя эта разница была статистически незначима [7].

Ежегодный неуклонный рост заболеваемости АД, хроническое рецидивирующее течение, возможность формирования тяжелых инвалидизирующих форм болезни с прогрессирующим течением и торпидностью к традиционной терапии во всех возрастных группах заставляют исследователей искать новые звенья в этиопатогенезе этого дерматоза и разрабатывать новые подходы к комплексной терапии.

Цель работы — изучение клинических характеристик и особенностей липидного, минерального и витаминного обмена у пациентов с АД и экземой.

Материалы и методы. В группу исследования были включены 47 пациентов, из них 32 — с АД (L20.0–L20.9), 15 — с экземой (L30.0–L30.9). В группу контроля были включены 10 практически здоровых лиц. Возраст пациентов составил 25 (18/37) лет.

В качестве основных методов клинико-инструментального обследования пациентов применялись: осмотр пациентов и сбор анамнестических данных, визуальная оценка с применением оценочной шкалы SCORAD, подтвержденная фотодокументированием, дерматоскопия.

В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие сыворотки крови для определения значения показателей липидного (Апо-А, Апо-В), минерального (Са) в сыворотке крови, витаминного (витамина D) обмена.

Метод определения концентрации Аро-А1 и Аро-В основан на формировании иммунных комплексов при их взаимодействии с соответствующими антителами. При добавлении к биологическим образцам, содержащим Аро-А1 и Аро-В, специфических антител (соответственно к Аро-А1 или к Аро-В) образуются нерастворимые комплексы. Эти комплексы вызывают изменение оптической плотности пропорционально концентрации соответствующего аполипопротеина. Изменение оптической плотности оценивают фотометрически. Величина оптической плотности зависит от содержания Аро-А1 и Аро-В в пробе. Учет результатов производится «по конечной точке» по отношению к холостой пробе. Расчет производится с помощью

построения многоточечной калибровочной кривой по нескольким калибраторам. Исследования проводили с использованием биохимического анализатора «Dialab Autolyzer» (Австрия) с применением диагностических наборов производства CORMAY (Польша).

Для определения содержания кальция использовали широко применяемый в клинической практике стандартный колориметрический метод с о-крезолфталейнкомплексом. Исследования проводили с использованием биохимического анализатора «Dialab Autolyzer» (Австрия) с применением диагностических наборов производства CORMAY (Польша).

Общий уровень витамина D определяют по уровню кальцидиола (25-ОН витамина D) в сыворотке крови, поскольку он является основной формой витамина D. Для определения 25-ОН витамина D использовали набор для иммуноферментного анализа (25-ОН Vitamin D ELISA, «DRG Instruments GmbH», Германия). Принцип метода основан на связывании 25-ОН витамина D с моноклональными антителами. На первой реакционной стадии в лунках планшета инкубировали калибраторы и исследуемые образцы, разведенные с 25-ОН витамином D, меченым биотином. В течение инкубации неизвестное количество витамина D в образце пациента и известное количество меченого биотином витамина конкурируют за сайты связывания с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся 25-ОН витамин D удаляется промывкой. Для выявления связавшегося меченого биотином 25-ОН витамина D проводят вторую инкубацию, используя стрептовидин, меченный пероксидазой. Связавшаяся пероксидаза вызывает цветное окрашивание во время третьей реакции с субстратом ТМБ (тетраметилбензидином). Интенсивность формирующегося окрашивания обратно пропорциональна концентрации 25-ОН витамина D в образце. Результаты рассчитываются с помощью стандартной калибровочной кривой. Исследования проводили с использованием фотометра универсального «Ф-300» («Витязь», Республика Беларусь).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы «Statistica 10».

Вид распределения переменных определяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение значений переменных было отличным от нормального, для их описания использовали медиану и квартили (Me (Q25/75)).

Для сравнения количественных показателей в исследуемых группах применялся критерий Манна–Уитни. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Результаты и их обсуждение. Для определения структуры заболеваемости АД и экземой были проанализированы все случаи обращения пациентов с данной патологией в ГККВД в 2013–2017 гг. Необходимо отметить, что за проанализированный период времени был зарегистрирован неуклонный рост числа зарегистрированных в год случаев АД и экземы: от 19597 в 2013 г. до 65216 в 2017 г. В 2016–2017 гг. число пациентов с АД и экземой обратившихся в диспансер оставалось высоким, тенденции к снижению не наблюдалось (рисунок 1).

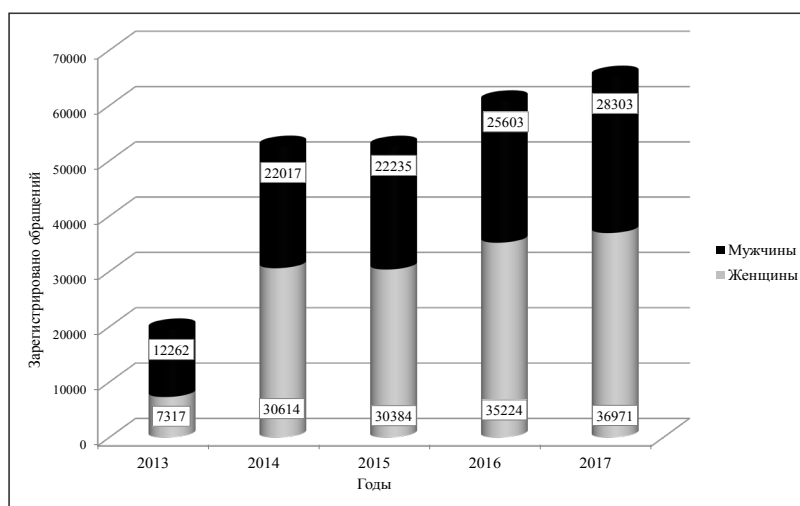


Рисунок 1. — Число зарегистрированных случаев заболевания атопическим дерматитом и экземой в 2013–2017 гг. в г. Минске

Исходя из результатов анализа данных о зарегистрированных случаях заболеваний атопическим дерматитом, можно заключить, что число пациентов с данной патологией растет из года в год, а в структуре, обратившихся в Городской клинический кожно-венерологический диспансер, преобладают пациенты с атопическим дерматитом и экземой (рисунок 2).

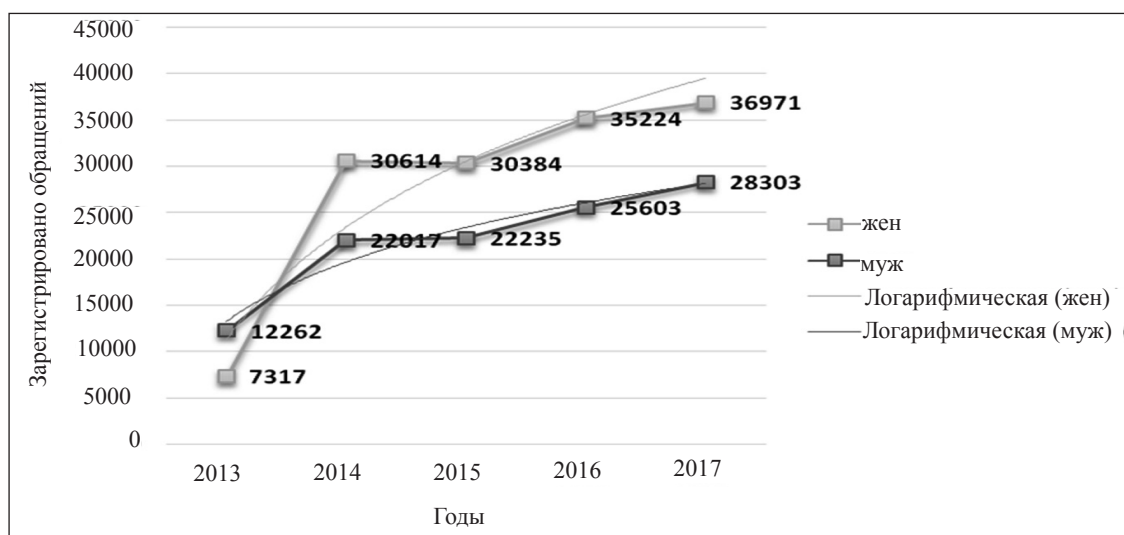


Рисунок 2. — Число зарегистрированных случаев заболевания атопическим дерматитом и экземой в 2013–2017 гг. — линии тренда

Под нашим динамическим наблюдением находились пациенты со следующими нозологическими формами заболеваний: L20-L30 дерматит и экзема.

Для оптимизации процесса сбора данных анамнеза и стандартизации клинического обследования пациентов была разработана персонифицированная анкета пациента с атопическим дерматитом и экземой. В анкету вносили следующие данные: возраст, пол, сопутствующие заболевания, связанные и несвязанные с атопией, данные анамнеза, предыдущих курсов лечения, прием лекарственных средств по основному и сопутствующим заболеваниям, наружное лечение, включающие группы наружных средств, длительность их приема, эффективность наружного лечения, состояние пациента на данный момент, отражающее распространенность кожного процесса (эритему, интенсивность высыпаний, мокнутие, расчесы, сухость), а также субъективные признаки (интенсивность зуда и нарушение сна). Внесенные в анкету данные позволяют заполнять оценочную шкалу SCORAD, проводить анализ данных анамнеза, формировать группы пациентов, определять спектр дальнейшего лабораторного обследования и лечебную тактику ведения пациентов.

При сборе данных анамнеза были охарактеризованы следующие показатели: длительность течения заболевания, частота обострений, наличие сопутствующих заболеваний, использование лекарственных средств (таблица 1).

Таблица 1. — Данные анамнеза пациентов на основании анализа персонифицированных анкет (n = 47)

Показатель		Число пациентов	
		n	%
Длительность заболевания	до 1 года	2	4,26
	1–5 лет	5	10,64
	5–10 лет	18	85,30
	10–20 лет	16	34,04
	более 20 лет	6	12,77
Количество обострений в год	1–2	9	19,15
	2–4	23	48,94
	4–6	15	31,91
Сопутствующие заболевания	связанные с атопией	4	8,51
	не связанные с атопией	2	4,26
Использование наружных средств	монокортикостероид	23	48,94
	кортикостероид + антибиотик	6	12,77
	кортикостероид + антисептик	4	8,51
	ингибиторы кальцийневрина	4	8,51
	эмоленты	16	34,04

Длительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, варьировала от 6 мес. до 35 лет (7 (3/19) лет). Частота обострений варьировала от 2 до 6 и более раз за год. Все обследованные использовали наружные средства лечения, кроме того, практически 70,21 % пациентов (n = 33) длительно применяли топические моно- или комбинированные глюкокортикостероиды и только 34,04 % пациентов (n = 16) пользовались эмолентами для увлажнения кожи.

В ходе обследования по шкале SCORAD у пациентов основной группы были выявлены: распространенность кожного процесса от 40 до 80 % площади поверхности кожи у 82,98 % пациентов. При оценке интенсивности клинических проявлений в зонах поражения на фоне значительно выраженной отечной эритемы (87,23 %, n = 41) в ряде случаев сопровождающейся экссудацией (55,32 %, n = 26), отмечались многочисленные папулезные элементы ярко красного цвета различных размеров и формы, при слиянии которых образовывались очаги инфильтрации (65,96 %, n = 31) и лихенификации (17,02 %, n = 8) кожи.

В ходе дерматоскопии оценивали следующие показатели: морфология, расположение сосудистых структур, паттерны шелушения, цвет. При оценке морфологии и расположения сосудистых структур у 70,22 % пациентов (n = 33) с АД и экземой были выявлены точечные сосуды с неоднородным распределением, что является наиболее важными дерматоскопическими особенностями данной патологии. Изучение паттернов шелушения с использованием метода дерматоскопии позволило установить, что у пациентов основной группы исследования заболевание проявляется образованием желтых корочек (46,81 %, n = 22) и чешуек (38,30 %, n = 18), что является характерным признаком экзематозного процесса — признак «желтого комка». Оценка цвета кожных покровов в месте локализации пораженных участков с использованием метода дерматоскопии позволила установить, что у 65,96 % пациентов (n = 31) цвет был ярко-розовый, у 29,78 % (n = 14) — нормальный, у 4,26 % (n = 2) — красный.

При изучении биохимических показателей у обследованных группы контроля все изученные показатели находились в пределах физиологической нормы. В ходе анализа полученных данных, установлено, что содержание Аро-А1 и витамина D было достоверно ниже в биологическом материале пациентов основной группы в сравнении с показателями пациентов группы контроля (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$), в то время как содержание Аро-В было вблизи нижней границы нормы, а Са — выше в биологическом материале пациентов основной группы исследования, в сравнении с показателями пациентов группы контроля (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Значения содержания Аро-А, Аро-В, Са и витамина D в сыворотке крови обследованных пациентов

Показатель	Значения содержания (Ме (Q25/Q75))	
	основная группа	группа контроля
Аро-А1 (мг/дл)	103 (64,9/110,4)*	131 (112/148)
Аро-В (мг/дл)	72 (56,4/84,1)	87 (72/95)
Са (ммоль/л)	2,4 (2,2/2,9)	2,2 (2,1/2,4)
Витамин D (нмоль/л)	28,9 (12,7/46,6)*	54,1 (47,2/98,6)

* — $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы контроля (критерий Манна–Уитни).

Заключение. В ходе изучения содержания витамина D было установлено достоверное снижение значений данного метаболита в сыворотке крови пациентов с АД и экземой в сравнении с показателями пациентов группы контроля (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$) (28,9 (12,7/46,6) нмоль/л vs 54,1 (47,2/98,6) нмоль/л соответственно).

Гиповитаминоз D является потенциальным фактором риска для инфекций, аллергических и хронических заболеваний кожи. Эпидемиологические и клинические исследования указывают на положительную роль витамина D при различных дерматозах, что подкрепляется фундаментальными исследованиями, доказывающими влияние витамина D на функции иммунных клеток.

Выявленное достоверное снижение содержания Аро-А1 в сыворотке крови пациентов с АД и экземой (103 (64,9/110,4) мг/дл vs 131 (112/148) мг/дл в группе контроля), вероятно, можно объяснить недостаточным синтезом данных белков в организме у пациентов с аллергодерматозами. Возможно, соблюдение жесткой гипоаллергенной диеты ведет к ограничению потребления продуктов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами.

Показатели содержания Аро-В у пациентов основной группы исследования находились вблизи нижней границы нормы. Это может быть связано с тем, что пациенты, участвующие в исследовании, не входили в группу риска по атеросклерозу. Данные результаты можно объяснить также относительно молодым возрастом пациентов. Показатели возраста пациентов, вошедших в исследование, составили 25 (18/37) лет.

Частые и длительные обострения АД и экземы, сопровождающиеся иммунным воспалением, по всей вероятности, поддерживают уровень кальция в крови данной группы пациентов вблизи верхней границы либо выше средних значений. Однако достоверных отличий в значениях данного показателя у обследованных групп пациентов не было установлено.

Анализ результатов, полученных в ходе определения значений показателей липидного, минерального, витаминного обмена в сыворотке крови пациентов с АД и экземой, позволил установить достоверное снижение значений содержания витамина D и Apo-A1 у данной группы пациентов в сравнении с показателями практически здоровых пациентов группы контроля (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$), а также выявить тенденцию к увеличению уровня кальция.

Литература

1. Bredt, D. S. Nitric Oxide in the Nervous System / D. S. Bredt. — N. Y. : Academic Press, 1995. — P. 1–21.
2. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report / C. A. Akdis [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 188, № 1. — P. 152–169.
3. X Всероссийский съезд дерматовенерологов : тез. докл. науч. конф. / В. Н. Завадский. — М., 2008. — С. 23–24.
4. Биохимические показатели крови, коррелирующие с тяжестью течения атопического дерматита / А. О. Олшамовская [и др.] // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2012. — № 1. — С. 32–38.
5. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins / P. M. Brunner et al. // Sci Rep. 2017. — 8707. Published online 2017. — Aug 18. — Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5562859>. — Date of access : 08.10.2018.
6. Нестеров, А. С. Показатели эндогенной интоксикации у больных хроническими дерматозами [Электронный ресурс] / А. С. Нестеров // Инфекц. болезни. — 2006. — Т. 7. — Режим доступа : http://www.medline.ru/public/pdf/7_032.pdf. — Дата доступа : 10.09.2018.
7. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies [Electronic resource] / K. de Carvalho Mesquita [et al.] // Ann. Bras. Dermatol. — 2013. — Vol. 88, № 6. — P. 945–953. — Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900346>. — Date of access : 08.10.2018.

CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND ECZEMA

Shimanskaya I. G., Pankratov O. V., Rudenkova T. V., Milkoto N. A., Solovei O. S.

State Educational Institution "The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus

47 patients were included the study group, 32 of them were with atopic dermatitis, 15 — with eczema. 10 healthy individuals were included in the control group. The age of the patients was 25 (18/37) years. The values of lipid (Apo-A, Apo-B), mineral (Ca), and vitamin (vitamin D) exchanges were determined in the serum of patients. Analysis of the results obtained in the course of determining the values of lipid, mineral, vitamin exchanges in the blood serum of patients with atopic dermatitis and eczema, allowed us to establish a significant increase in calcium levels, with a simultaneous decrease in indicators of vitamin D and Apo-A1 in this group of patients, compared to indicators of healthy patients in the control group.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, Apo-A, Apo-B, calcium, vitamin D.

Поступила 26.06.2018

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОНИТОРИНГА ТЯЖЕЛЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

Горбич Ю. Л.¹, Кулагин А. Е.², Мательский Н. А.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В этиологии педиатрического сепсиса у хирургических пациентов превалирует грамотрицательная флора. При этом существует ряд прогностически неблагоприятных клинико-лабораторных показателей, например, повышение уровня лактата, глюкозы, увеличение количества незрелых лейкоцитов. Для пациентов с сепсисом характерны более высокие значения среднего объема тромбоцитов, но при этом

более низкое общее их количество. Неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия ассоциируется с увеличением частоты развития септического шока и, как следствие, летальности.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, неадекватная антибактериальная терапия, MPV.

Введение. Прогресс в хирургии и анестезиологии привел к увеличению частоты оперативных вмешательств, объема и сложности выполняемых операций. Это в свою очередь сопровождается увеличением частоты послеоперационных осложнений, с которыми ранее хирургам приходилось встречаться реже. В настоящее время основная масса научных исследований и публикаций на тему сепсиса проводится на пациентах старше 18 лет, при этом сепсис в педиатрии уже давно прочно занял лидирующие позиции в причинах неблагоприятного исхода. Частота возникновения сепсиса неуклонно растет из-за увеличения доли недоношенных детей, использования малоинвазивных методик. Исход лечения во многом зависит от времени постановки диагноза и времени начала лечения, поэтому большое значение имеет профилактика сепсиса [1]. Основными источниками сепсиса являются инфекции нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, органов брюшной полости (кишечник, ЖВП и др.). Однако нельзя не учитывать факт наличия БТ из кишечника, которая представляет патологическое и физиологическое явление, следовательно, может представлять этиопатогенетическое звено инфекционного процесса и септических осложнений [2, 3].

Сепсис — клинико-патогенетическая форма любого инфекционного заболевания, при которой либо в связи с тяжелым преморбидным фоном, либо из-за высокой вирулентности, большого количества или неестественного пути проникновения микроба в организм резистентность последнего настолько сорвана, что микробные очаги воспаления из мест уничтожения, подавления и локализации микроба превращаются в места их бурного размножения и источники повторной генерализации (В. Г. Бочоришвили, 1988) [4].

Принятые определения сепсиса и сопутствующих состояний претерпели ряд существенных изменений, и согласно действующей в настоящее время классификации 2016 г. сепсис определяется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная патологическим ответом организма на инфекцию. Органная дисфункция оценивается по увеличению количества баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) до двух и более, что ассоциируется с подъемом внутрибольничной летальности более чем на 10 %. Септический шок — это состояние, в основе которого лежат выраженные нарушения циркуляции, глубокие патологические изменения в клетках и метаболизме, которые в значительной степени увеличивают летальность. По некоторым данным, летальность превышает 40 % [5].

Цель работы — определение этиологической структуры, прогностически неблагоприятных показателей клинико-лабораторного мониторинга и адекватности антибактериальной терапии у детей первых лет жизни с сепсисом.

Материалы и методы. В исследование были включены данные 25 пациентов с установленным диагнозом «сепсис», которые находились в отделении интенсивной терапии и реанимации (далее — ОИТР) двух детских учреждений здравоохранения Республики Беларусь с 01.2010 по 05.2018.

Диагноз «сепсис» устанавливался при наличии двух критериев ССВО и положительной гемокультуры. Критерии шкалы SOFA (сепсис — 3) не использовались, поскольку они применимы лишь у пациентов старше 12 лет.

Критериями отбора в 1-ю исследуемую группу (сепсис) послужили: положительная гемокультура и установленный диагноз «сепсис». Для 2-й группы (септический шок) — наличие выставленного диагноза сепсиса и артериальной гипотензии, требовавшей назначения вазопрессорной поддержки для поддержания возрастных значений артериального давления. В 3-ю группу (аппендицит) — пациенты с установленным диагнозом «аппендицит» без развития гнойно-септических осложнений.

Все пациенты были проанализированы по 47 показателям: пол, возраст, вес, диагноз, первичный очаг, количество сопутствующих заболеваний, количество проведенных дней в ОИТР, исход, наличие сепсиса или септического шока, лабораторные показатели (количество тромбоцитов, лейкоцитов, юных форм лейкоцитов, концентрация С-реактивного белка (СРБ) и лактата, средний объем тромбоцитов (MPV), уровень билирубина и прокальцитонина (PCT)) на момент поступления, отрицательной либо положительной гемокультуры и при переводе пациента из отделения. Также проводили анализ антибактериальной терапии совместно с показателями КЩС (рН, рО₂, рСО₂, сатурации (SpO₂), ABE); определяли уровень глюкозы в крови, дозу титруемой глюкозы во время инфузионной терапии, длительность респираторной поддержки, показатели коагулограммы (АЧТВ, тромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген), уровень креатинина в крови, жидкости поддержания (ЖП), суточный объем инфузионной терапии, диурез, а также эффективность назначения диуретиков и кардиотонической поддержки (адреналин, норадреналин, допамин, мезатон, нитропруссид); количество проведенных операций и наличие трансфузии тромбоцитарной массы.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica 10.0» и «Statistica 17.0».

Результаты и их обсуждение. В исследуемую выборку вошло 11 мальчиков (44,0 %) и 14 девочек (56,0 %). По возрастному показателю: новорожденные — 11 (44,0 %), дети первого года жизни — 10 (40,0 %), старше года — 4 (16,0 %), медиана по возрасту (Me) = 30 (1;120) дней, мода по возрасту (Mo) = 1 день. Анализ первичного очага показал следующее: абдоминальный — 11 (44,0 %), криптогенный — 9 (36,0 %), внутриутробный — 1 (4,0 %), инфекция области хирургического вмешательства — 2 (8,0 %), мочевыводящие пути — 2 (8,0 %).

Анализ микробной этиологии показал следующее: в обеих исследуемых группах преобладают грамотрицательные микроорганизмы — 47,8 и 53,4 % для 1 и 2-й группы соответственно. Частота кандидозной инфекции для обеих групп составляла около 20,0 %.

Таблица 1. — Распределение микробной этиологии в исследуемых группах

1-я группа (сепсис) — 21	2-я группа (септический шок) — 15
Грамположительные — 7 (33,4 %)	Грамположительные — 3 (20,0 %)
<i>CoNS</i> — 6 (28,6 %)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> — 3 (20,0 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> — 1 (4,8 %)	
Грамотрицательные — 10 (47,8 %)	Грамотрицательные — 8 (53,4 %)
<i>Enterobacteriaceae spp</i> — 7 (33,3 %)	<i>Enterobacteriaceae spp</i> — 6 (39,6 %)
<i>Acinetobacter baumannii</i> — 2 (9,4 %)	<i>Acinetobacter baumannii</i> — 1 (6,6 %)
<i>Burkholderia cepacia</i> — 1 (4,8 %)	<i>Pseudomonas spp</i> — 1 (6,6 %)
<i>Candida spp</i> — 4 (19,1 %)	<i>Candida spp</i> — 3 (20,0 %)
	<i>Trichosporon spp</i> — 1 (6,6 %)

Неблагоприятный исход был выявлен в 4 случаях (16,0%). Все пациенты были проанализированы по количеству дней в ОРИТ, уровню лактата, содержанию юных форм лейкоцитов и числу перенесенных оперативных вмешательств в зависимости от исхода; данные приведены в виде медианы и квартилей в таблице 2.

Таблица 2. — Описательная статистика: количество дней в ОРИТ, дней ИВЛ, уровень лактата, юных форм лейкоцитов и число перенесенных операций

Исход	Количество дней в ОРИТ	Количество дней ИВЛ	Лактат, ммоль/л	Юные формы лейкоцитов, $\times 10^9$	Число операций	Глюкоза, ммоль/л
Благоприятный	35 (24; 47)	18 (12; 30)	1,65 (1,07; 2,05)	0,85 (0,26; 1,29)	1,0 (1; 4)	5,53 (5,0; 6,4)
Неблагоприятный	82,5 (73; 108)	66 (59,5; 74,0)	4,36 (3,27; 5,55)	2,13 (1,24; 3,98)	4,5 (3; 6)	8,23 (7,5; 10,4)
p	<0,02	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,02

В 1-й группе (сепсис) медиана (Me) по количеству тромбоцитов — 218,1 (130,9,3; 330,5) $\times 10^9$. Медиана (Me) по весу — 3600 (2500; 6700) г.

Во 2-й группе (септический шок) медиана (Me) по количеству тромбоцитов — 92,6 (75,3; 121,3) $\times 10^9$. Медиана (Me) по весу — 2450 (1700; 3050) г. Более подробно данные в виде медианы и квартилей для каждого показателя приведены в таблице 3.

Таблица 3. — Анализ показателей тромбоцитов, веса, лактата, соотношения фуросемид/диурез и количество дней ИВЛ в исследуемых группах

Группа	Тромбоциты, $\times 10^9$	Вес, г	Лактат, ммоль/л	Фуросемид/диурез, мг/л	Количество дней ИВЛ
1-я (сепсис)	218,1 (130,9,3; 330,5)	3600 (2500; 6700)	1,5 (1,0; 2,0)	1,98 (0; 13,0)	15 (4,0; 27,0)
2-я (септический шок)	92,6 (75,3; 121,3)	2450 (1700; 3050)	2,3 (1,9; 4,2)	42,3 (29,4; 55,7)	46 (29,5; 66,0)
p	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01

Проанализировав адекватность эмпирической антибактериальной терапии, мы выявили, что во 2-й группе (септический шок) таковой она являлась лишь в 33 % случаев, в то время как в 1-й группе (сепсис) адекватная эмпирическая антибактериальная терапия была проведена в 75 %.

Таблица 4. — Анализ адекватности проводимой антибактериальной терапии

Группа	Адекватная АБТ	Неадекватная АБТ
1-я (сепсис)	12 (75,0 %)	4 (25,0 %)
2-я (септический шок)	3 (33,3 %)	6 (66,7 %)
Всего	15	10
χ^2 ; p	4,2; <0,05	

Неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия достоверно обуславливает большие значения лейкоцитов с момента положительной гемокультуры и до момента полной реконвалесценции/неблагоприятного исхода или перевода в другое отделение, а также более длительное нахождение на ИВЛ. Данные в виде медианы и квартилей для каждого показателя приведены в таблице 5.

Таблица 5. — Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в зависимости от антибактериальной терапии

Вид терапии	Количество дней на ИВЛ	Лейкоциты, $\times 10^9$	Незрелые формы лейкоцитов, $\times 10^9$
Адекватная АБТ	15 (4,0; 27,0)	9,4 (6,8; 11,7)	0,8 (0,18; 1,22)
Неадекватная АБТ	39 (28,5; 54,0)	16,0 (11,3; 21,3)	1,4 (0,97; 2,95)
p	<0,02	<0,025	= 0,07

В нашем исследовании мы объединили 1-ю (сепсис) и 2-ю (септический шок) группы и сравнили с 3-й группой контроля (аппендицит) по количеству тромбоцитов, среднему объему тромбоцитов (MPV) и соотношению MPV/количество тромбоцитов. Было выявлено, что для септического процесса статистически достоверно характерны более низкое количество тромбоцитов, более высокий средний объем тромбоцитов и большее соотношения MPV/количество тромбоцитов. Данные представлены в виде медианы и квартилей в таблице 6.

Таблица 6. — Анализ показателей количества тромбоцитов и MPV в исследуемых группах

Группа	Тромбоциты, $\times 10^9$	MPV, fl	MPV/количество тромбоцитов
1-я (сепсис) 2-я (септический шок)	134,3 (118,5; 265)	11,1 (10,6; 11,75)	0,087 (0,058; 0,09)
3-я (аппендицит)	295 (251,5; 338,3)	8,8 (8,4; 9,15)	0,029 (0,024; 0,036)
p	<0,01	<0,01	<0,01

Заключение. Необходимо отметить, что основную роль в развитии как сепсиса, так и септического шока у детей, госпитализированных в хирургические стационары, играют грамотрицательные микроорганизмы (около 50 %).

Проведение неадекватной эмпирической АБТ ассоциируется с увеличением частоты развития септического шока ($p < 0,05$).

Доказано, что для пациентов с септическим шоком характерны более низкие показатели тромбоцитов, меньшая масса пациента на момент поступления, более высокие значения лактата и гораздо большее значение отношения титруемого фуросемида к диурезу ($p < 0,05$ для всех показателей).

Следует отметить, что большее количество глюкозы в крови, лактата, незрелых лейкоцитов и перенесенных операций является прогностически неблагоприятным маркером в отношении прогноза выживаемости ($p < 0,05$ для всех показателей).

Для пациентов с септическим шоком требовалась более длительная респираторная поддержка; более того, проведение неадекватной эмпирической антибактериальной терапии обуславливало гораздо более продолжительную респираторную поддержку; в свою очередь, пролонгированное использование аппарата ИВЛ ассоциировалось с увеличением смертности ($p < 0,05$ для всех показателей).

Несомненно, что пациенты с сепсисом имеют более высокие показатели MPV и соотношения MPV/ количество тромбоцитов ($p < 0,001$).

Литература

1. Кепеть, В. А. К 35 Хирургический сепсис у новорожденных и детей грудного возраста: терминология, клиника, диагностика, принципы терапии : учеб.-метод. пособие / В. А. Кепеть, А. Е. Кулагин, И. Г. Германенко. — Минск : БГМУ, 2013. — 55 с.
2. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease / L. Wang [et al.] // *J. Immunol. Methods.* — 2015. — Vol. 421. — P. 44–53.
3. Deitch, E. A. Gut-origin sepsis: evolution of a concept / E. A. Deitch // *The Surgeon.* — 2012. — Vol. 10, № 6. — P. 350–356.
4. Бочоришвили, Т. В. Клиника, диагностика и лечение терапевтического сепсиса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук 14.00.05 / Т. В. Бочоришвили. — Тбилиси, 1992. — 43 с.
5. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315, № 8. — P. 10.

CLINICAL ASPECTS OF MONITORING HEAVY PURELENT-SEPTIC CONDITIONS IN CHILDREN

Gorbich Y. L.¹, Koulagin A. Y.², Matselski N. A.¹

¹Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus;

²State Educational Institution "The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus

Gram-negative flora prevails in the etiology of pediatric sepsis in surgical patients. At the same time, there are a number of prognostic adverse clinical and laboratory indicators, such as, for example, an increase in the level of lactate, glucose and increase the number of immature leukocytes. Patients with sepsis are characterized by higher mean platelet volume, but a lower total number. Inadequate empirical antibiotic therapy is associated with an increase in the incidence of septic shock and, as a result, an increase in mortality.

Keywords: sepsis, septic shock, inadequate antibiotic therapy, MPV.

Поступила 15.06.2018

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МИАСТЕНИИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Клецюка И. К., Русаленко М. Г., Навменова Я. Л., Махлина Е. С.,

Цуканова С. А., Хаданович С. А., Писпанен Е. В., Марченко С. В., Лапицкий Р. А.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. Миастения — тяжелое хроническое заболевание, ведущим клиническим проявлением которого является мышечная слабость. Заболевание характеризуется непредсказуемостью течения и неблагоприятным прогнозом. Как и большинство аутоиммунных заболеваний, миастения может встречаться в сочетании с другой нозологической формой («overlap-синдром»), что значительно затрудняет диагностику. Представляет интерес изучение каждого клинического случая сочетания нескольких аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: миастения, дыхательная недостаточность, электронейромиография, антихолинэстеразные препараты, плазмаферез.

Введение. Миастении гравис (МГ) подвержены лица широкого возрастного диапазона: дети (неонатальная МГ), подростки (ювенильная МГ), взрослые (МГ зрелого возраста) и пожилые (МГ пожилого возраста) [1, 2]. В большинстве исследований подчеркивается преобладание МГ у женщин (соотношение женщины:мужчины = 1,5:1) со средним возрастом заболевших среди женщин 41,7 года и среди мужчин 60,3 года [3]. Патогенез миастении сложен, опосредован выработкой аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам на постсинаптических мембранах, снижением их числа и нарушением деполаризации постсинаптической мембраны [4]. Затрудняют диагностику полиморфный и преходящий характер жалоб, гетерогенность клинической картины, волнообразное течение заболевания [5].

Классификация миастении за последние годы претерпела существенные изменения. Наиболее распространена систематизация МГ, предложенная Б. М. Гехт и Н. А. Ильиной [6, 7] и дополненная Е. Н. Пономаревой. Клиническая классификация МГ:

1. По характеру течения миастенического процесса:
 - миастенические эпизоды;
 - миастенические состояния;
 - прогрессирующая миастения;
 - злокачественная миастения.
2. По степени генерализации двигательных расстройств:
 - локальные формы: глазная, глоточно-лицевая, скелетно-мышечная;
 - генерализованные формы: без миастенических кризов, с миастеническими кризами.
3. По степени тяжести двигательных расстройств:
 - легкая;
 - средней степени тяжести;
 - тяжелая.
4. По восстановлению двигательных функций на прием антихолинэргических препаратов (АХЭП) и кортикостероидов (КС):
 - полная компенсация;
 - неполная компенсация;
 - плохая компенсация.
5. По отношению к вилочковой железе:
 - тимогенная (при гипер- и нормоплазии или атрофических изменениях);
 - тимомогенная (с указанием характера тимомы).
6. По выявлению антител:
 - серопозитивная;
 - серонегативная.

У 15–20 % пациентов с клиническими проявлениями МГ в сыворотке крови отсутствуют антитела к ацетилхолиновым рецепторам. Такие формы миастении называют «серонегативными». У 50 % этих пациентов в крови определяются антитела к специфической мышечной тирозинкиназе. При отсутствии антител к ацетилхолиновым и мускариновым рецепторам говорят о «дважды серонегативной» миастении (7–8 % пациентов).

Цель работы — анализ клинического случая успешного лечения тяжелой формы впервые выявленной МГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, несхарным диабетом и первичным гипотиреозом.

Материалы и методы. Пациентка Л., 57 лет, поступила в отделение эндокринологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» 15.06.2018 с жалобами на выраженную общую слабость, шум в голове, бессонницу, одышку при минимальной физической нагрузке, периодические приступы затрудненного дыхания с чувством нехватки воздуха и потерей сознания, требующие интенсивной терапии с использованием ИВЛ.

Из анамнеза: страдает сахарным диабетом в течение 7 лет, принимала десмопрессин в дозе 0,2 по 1 таблетке 3 раза в день. Адекватность терапии оценивалась по удельному весу мочи. Сахарным диабетом 2-го типа страдает около 3 лет, принимает гликлазид 30 мг в сут, повышения уровня глюкозы крови выше 8 ммоль/л при самоконтроле не отмечала. Ухудшение состояния началось с августа 2017 г., когда появились и стали нарастать общая слабость, адинамия, смазанность речи, одышка при минимальной физической нагрузке. За осень 2017 г. дважды переболела пневмонией — лечилась амбулаторно. В связи с прогрессирующим ухудшением общего состояния в январе 2018 г. была госпитализирована в неврологическое отделение центральной районной больницы (ЦРБ) по месту жительства с подозрением на инфаркт головного мозга. При поступлении выполнена КТ головного мозга: данных о нарушении мозгового кровообращения не получено. В отделении состояние ухудшилось до критического с развитием диспноэ и потерей сознания, в связи с чем пациентка была переведена в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) и подключена к аппарату ИВЛ. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечались признаки нижнедолевой пневмонии, субателектаза обоих легких. На аппаратном дыхании пациентка находилась 2 недели. После экстубации была переведена на лечение в неврологическое отделение, где состояние повторно ухудшилось с развитием диспноэ. После повторного эпизода респираторной поддержки 16.03.2018 была выполнена трахеостомия. В ЦРБ помимо известной ранее эндокринной патологии у пациентки был выявлен первичный гипотиреоз, назначен левотироксин натрия 100 мкг в сут. Для уточнения диагноза и коррекции лечения пациентка была переведена из ЦРБ в областную больницу по месту жительства, откуда в последующем была выписана с диагнозом: «Дисциркуляторная энцефалопатия сложного генеза (диабетическая, дисметаболическая, атеросклеротическая). Диабетическая автономная нейропатия с преходящими дыхательными нарушениями. Диабетическая нефропатия. ХПН. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Неполная блокада ПНПГ. Н2А. Артериальная гипертензия II степени, риск 4. Двусторонний

гидроторакс, субателектаз обоих легких на фоне недостаточности кровообращения ДН 0-I. Трахеостомия от 10.05.2018. Сахарный диабет 2-го типа. Несахарный диабет».

В областной больнице среди прочих обследований была выполнена электронейромиография (ЭНМГ), расшифровка к выписке не прилагалась. Заключение: «Миастеническая реакция отрицательная».

После выписки состояние пациентки оставалось нестабильным с эпизодами выраженной дыхательной недостаточности, требующими повторных госпитализаций с респираторной поддержкой.

Поскольку дисфункцию дыхательной системы связывали с электролитными нарушениями на фоне эндокринной патологии и диабетической автономной нейропатией, пациентка была направлена на госпитализацию в эндокринологическое отделение ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ».

При поступлении: состояние пациентки средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Пастозность голеней и стоп. Температура тела 36,6 °С. Положение вынужденное полусидя в связи с ухудшением дыхания в позиции лежа. Дышит через трахеостому. Частота дыхательных движений: 17 в мин. Дыхание жесткое, умеренно ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипы единичные проводные. АД 130/80 мм рт. ст. Пульс 80 уд./мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание не затруднено.

Выполнена рентгенография органов грудной клетки: инфильтративных и очаговых изменений не выявлено. Корни уплотнены, не расширены. Синусы запаяны. Тень сердца расширена умеренно.

Лабораторные данные: в общем анализе крови отмечалось снижение уровня эритроцитов до $3,17 \times 10^{12}/л$, гемоглобина до 92 г/л. В биохимических анализах крови снижение содержания общего белка до 52 г/л, гипокалиемия до 3,3 ммоль/л, гипонатриемия до 128 ммоль/л, гипомагниемия, гипохлоремия до 89 ммоль/л, гипоальбуминемия до 27 г/л, повышение уровня С-реактивного белка, общего билирубина до 24,7 мкмоль/л, снижение содержания трансферрина до 1,43 г/л, железа до 5,7 нмоль/л. Гипергликемия до 7,8 ммоль/л. Показатель гликированного гемоглобина 6,2 %. В коагулограмме: повышение уровня фибриногена до 6,8 г/л. В общем анализе мочи выявлена лейкоцитурия (18–25 лейкоцитов в поле зрения). Остальные показатели в пределах референсных значений.

Пациентка осмотрена врачом-неврологом 15.06.2018. В неврологическом статусе: в сознании, астенизирована, дышит через трахеостому. Нистагма нет. Мягкое небо подвижно. Глоточный рефлекс снижен. Дисфония. Объем активных движений в конечностях сохранен. Мышечный тонус снижен. Гипотрофия скелетных мышц. Сила в конечностях уменьшена до 4 баллов. Сухожильные рефлексы равновелики, снижены. Патологический синдром Бабинского с двух сторон. Гипестезия конечностей по полиневритическому типу. В позе Ромберга пошатывание. Положительный симптом патологической мышечной утомляемости.

Состояние пациентки ухудшилось 18.06.2018: появились жалобы на общую слабость, чувство нехватки воздуха и невозможность глубокого вдоха при попытках спонтанного дыхания, малопродуктивный кашель. Была выполнена ретрахеостомия в условиях операционной, но несмотря на восстановление проходимости дыхательных путей спонтанное дыхание оставалось недостаточно эффективным. Для дальнейшего лечения пациентка была переведена в ОАРИТ на продленную вспомогательную вентиляцию легких. В отделении реанимации продолжился диагностический поиск причины рецидивирующей дыхательной недостаточности. По данным КТ органов грудной клетки от 19.06.2018: картина двухсторонней полисегментарной плевропневмонии, релаксация мембранозной части трахеи. Была назначена интенсивная антибактериальная (цилапанем и левофлоксацин) и противогрибковая (флуконазол) терапия, учитывая длительность лечения в предыдущих стационарах. Проводилась трахеобронхоскопия, пациентка была консультирована торакальным хирургом, ЛОР-врачом, что позволило исключить декомпенсированный стеноз гортани как ведущую причину дыхательных расстройств. По данным ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 89/мин ЭОС типа QIII SI. Нагрузка на правый желудочек. Диффузные изменения в миокарде левого желудочка. По данным эхокардиографии: кальциноз аортального клапана. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка сохранена. Функционирующий бicuspidальный аортальный клапан. Оснований для развития застойной сердечной недостаточности не выявлено. Однако несмотря на эффективность антибактериальной терапии, подтвержденной выраженной положительной динамикой КТ-картины и клинико-лабораторными данными, и быструю нормализацию электролитного состава крови при коррекции дозы десмопрессина, а также стабильную гликемию при минимальной дозе сахароснижающей терапии у пациентки сохранялась выраженная мышечная слабость и недостаточная эффективность самостоятельного дыхания, что требовало постоянной респираторной поддержки. Для исключения органической патологии ЦНС пациентке была выполнена МРТ головного мозга — патологии не выявлено.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, консилиумом врачей ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» от 21.06.2018 с участием заведующего кафедрой неврологии УО «Гомельского государственного медицинского университета» было решено выполнить повторную ЭНМГ. Заключение: «При проведении игольчатой

миографии спонтанной активности не получено. Потенциалы двигательных единиц со склонностью к сужению, с пр., *Deltoideus 3a* стадия денервационно-реиннервационного процесса, с *Rectus femoris* (n. femoralis) и *Biceps brachii* (n. musculocutaneus) 2 ст., что может свидетельствовать в пользу мышечной дистрофии исследованных мышц. При проведении тетанизации получен патологический М-декремент при 2-кратном повторе, что может свидетельствовать о нарушении нервно-мышечной передачи».

Так как определить наличие антител к ацетилхолиновому рецептору, а также к специфической мышечной тирозинкиназе для верификации диагноза миастении не представлялось возможным, было решено начать пробную терапию миастенического синдрома антихолинэстеразными препаратами (Калимин (местинон): 60 мг (1 таблетка) 3 раза в день внутрь с дальнейшей коррекцией дозы), нейромидин 1,5 % 1,0 внутримышечно 1 раз в день № 10 с динамическим контролем ЭНМГ. При проведении пробной терапии был получен четкий положительный клинический эффект. Учитывая тяжелую, угрожающую жизни форму заболевания, требующую постоянной респираторной поддержки, пациентке показана на фоне продолжающейся терапии антихолинэстеразными препаратами пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг в сут внутривенно через день № 5 с последующим переходом на прием метилпреднизолона внутрь с постепенным уменьшением дозы. Для снижения риска первоначального ухудшения состояния при пульс-терапии консилиумом врачей назначен курс лечебного плазмафереза, составивший 3 сеанса с интервалом между каждым 3-е сут. В ходе каждого сеанса аппаратного непрерывного автоматического плазмафереза у пациентки с учетом ростовесовых параметров и актуальных показателей гематокрита было изъято 43 % объема циркулирующей плазмы с адекватным плазмозамещением кристаллоидными и коллоидными растворами.

К концу 2-й недели проведения специфической терапии: общее состояние пациентки средней тяжести. Сознание ясное, адекватна, ориентирована. Телосложение правильное. Кожные покровы бледно-розовые, сухие, теплые. Лимфоузлы не увеличены. Зрачки S = D, узкие, реакция зрачков на свет сохранена. Температура тела 36,4 °С. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 77 уд./мин, ритмичный. АД 135/80 мм рт. ст. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Дыхание спонтанное, адекватное, через трахеостому. Общее число дыханий 12–14 в мин: SpO₂ 98 %. Кислородозависима. Язык влажный. Живот не вздут, мягкий, безболезненный при пальпации. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз за сут, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез за сут до 2000 мл; отеков нет.

ЭНМГ от 04.07.2018: «Патологического М-декремента на момент осмотра не выявлено. Динамика положительная (на фоне приема местинона 180 мг/сут, медрол 64 мг/сут).

Пациентка переведена в эндокринологическое отделение, где была продолжена проводимая терапия: внутрь местинон, метипред, десмопрессин, тироксин, гликлазид, аспикард, метопролол, рамиприл, омега-3, диаферрум; внутримышечно нейромидин, нейровит. Назначена ЛФК.

Результаты и их обсуждение. 18.07.2018 пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Миастения зрелого возраста, генерализованная форма, с нарушением функции дыхания, V класс тяжести. Несахарный диабет, медикаментозная субкомпенсация. Сахарный диабет 2-го типа (Hb A1c 6,2 % от 18.06.2018). Диабетическая полинейропатия, смешанная форма — моторная, автономная вегетативная. Первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Дисциркуляторная энцефалопатия сложного генеза (диабетическая, дисметаболическая, атеросклеротическая) II степени с микроочаговой неврологической симптоматикой, стадия субкомпенсации. Двусторонняя полисегментарная плевропневмония неуточненной этиологии. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, III. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Ожирение 3-й степени. ЖКБ: хронический калькулезный холецистит. Стеатогепатоз. Железодефицитная анемия легкой степени. Состояние после трахеостомии от 16.03.2018, ретрахеостомии от 18.06.2018. Хронический трахеобронхит. OU-фоновая ангиопатия, витреальная деструкция, осложненная катаракта».

Рекомендации при выписке:

- наблюдение эндокринолога, невролога, ЛОР, хирурга по месту жительства;
- диета: гипокалорийная, гипохолестериновая, сбалансированная по белкам, жирам и углеводам с ограничением легкоусвояемых углеводов, животных жиров, соли (до 5 г/сут), жидкости (до 1,5 л);
- режим дозированной физической нагрузки; утренняя гигиеническая, лечебная гимнастика ежедневно по тренирующему режиму двигательной активности;
- инсулинотерапия на время приема поддерживающей терапии метилпреднизолоном: подкожно перед завтраком генно-инженерный инсулин короткого действия (моноинсулин ЧР) 8–10 ед.; подкожно перед обедом генно-инженерный инсулин короткого действия (моноинсулин ЧР) 8–10 ед.; подкожно перед ужином генно-инженерный инсулин короткого действия (моноинсулин ЧР) 8–10 ед.;

- самоконтроль гликемии обязателен: утром натощак, через 2 ч после еды. Ночная гликемия в 02:00 — 1 раз в неделю.
- ведение дневника самоконтроля; контроль Hb A1c 2 раза в год. Целевой уровень Hb A1c <7,5 %; целевые уровни глюкозы натощак/перед едой <7,5 ммоль/л; через 2 ч после еды <10 ммоль/л;
- коррекция сахароснижающей терапии эндокринологом по месту жительства;
- гипотензивная терапия: метопролол 25 мг по 1 таблетке 2 раза в день; коррекция дозы под контролем АД, ЧСС. ЭКГ по месту жительства;
- выполнение рекомендаций невролога:
 - 1) верошпирон 0,05 мг по 1 таблетке 1 раз в день;
 - 2) продолжить поддерживающую терапию метилпреднизолоном:
 - а) медрол 19.07.2018 — 24 мг/сут до 11:00, 20.07.2018 — 64 мг/сут до 11:00, 21.07.2018 — 24 мг/сут до 11:00, 22.07.2018 — 64 мг/сут до 11:00, 23.07.2018 — 20 мг/сут до 11:00 и т. д. до приема 64 мг медрола в сут через день; затем прием медрола 64 мг через день со снижением дозы медрола на каждый 4-й день прием на 4 мг. В случае ухудшения состояния — возвращение к прежней дозе медрола; оставить на поддерживающей дозе 16 мг через день до 1 года;
 - б) на фоне приема медрола прием омега-3 20 мг 2 раза в день через день во время приема основной дозы медрола;
 - в) препараты оротата калия 0,5 г по 1 таблетке 3 раза в день через день во время приема основной дозы медрола;
 - г) местинон 60 мг по 1 таблетке 3 раза в день постоянно;
 - д) консультация в миастеническом центре ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» в плановом порядке;
- левотироксин 100 мкг за 30 мин до завтрака, под контролем тиреоидных гормонов;
- контроль УЗИ щитовидной железы и анализа крови на тиреоидные гормоны через 12 мес. (в поликлинике по месту жительства);
- минирин (десмопрессин) 0,2 г 2,5 таблетки в день под контролем диуреза;
- контроль общего и биохимического (электролиты) анализов крови в динамике.

Заключение. Таким образом, на симптоматику миастении существенное влияние оказывают:

- возраст пациентов;
- сопутствующая патология;
- особенности течения заболевания.

Проявляясь клинически единственным симптомом — патологической мышечной слабостью, миастения гравис с трудом распознается. Трудности подстерегают врача на всех этапах общения с лицами, больными миастенией. Трудно поставить правильный диагноз, провести дифференциальную диагностику с близкими патологическими состояниями, выбрать оптимальную стратегию и тактику лечения, поэтому значимым фактором для выявления этой тяжелой патологии является постоянное информирование врачей различных медицинских специальностей о возможности атипичных проявлений этого заболевания и тактике диагностического поиска.

Литература

1. Пономарева, Е. Н. Миастения гравис (эпидемиология, клинические формы, современный взгляд на патогенез) / Е. Н. Пономарева, О. И. Кузьменок, П. А. Синевич // Мед. новости. — 1998. — № 9. — С. 3–7.
2. Пономарев, В. В. Аутоиммунные заболевания в неврологии / В. В. Пономарев. — Минск : Беларус. навука, 2010. — 259 с.
3. Пономарева, Е. Н. Миастения: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения / Е. Н. Пономарева. — Минск : Мет, 2002. — 175 с.
4. Кузин, М. К. Миастения / М. К. Кузин, Б. М. Гехт. — М. : Медицина, 1996. — 224 с.
5. Лайсек, Р. П. Миастения : пер. с англ. / Р. П. Лайсек, Р. Л. Барчи. — М. : Медицина, 1984. — 272 с.
6. Kaminski, H. J. Myasthenia Gravis and Related Disorders / Totowa : Humana Press Inc., 2009. — 320 p.
7. Гехт, Б. М. Нервно-мышечные болезни / Б. М. Гехт, Н. А. Ильина. — М. : Медицина, 1982. — 352 с.

**A CLINICAL CASE OF NEWLY DIAGNOSED MYASTHENIA IN COMBINATION
WITH DIABETES MELLITUS, DIABETES INSIPIDUS, PRIMARY HYPOTHYROIDISM**
*Kletsikova I. K., Rusalenko M. G., Navmenova Y. L., Makhlina E. S., Tsukanova S. A., Khadanovich S. A.,
Pispanen E. V., Marchenko S. V., Lapitsky R. A.*

*State Institution “Republican Research and Practice Center for Radiation Medicine and Human Ecology”,
Gomel, Republic of Belarus*

In the article “A clinical case of newly diagnosed myasthenia in combination with diabetes mellitus, diabetes insipidus, primary hypothyroidism” by Kletsikova I. K., Rusalenko M. G., Navmenova Y. L., Makhlina E. S.,

Tsukanova S. A., Khadanovich S. A., Pispunen E. V., Marchenko S. V., Lapitsky R. A. described the successful treatment of newly diagnosed myasthenia combined with diabetes mellitus, diabetes insipidus and primary hypothyroidism.

Myasthenia is a chronic disease, the leading clinical manifestation of which is muscle weakness. It is characterized by unpredictability and unfavorable prognosis. Like most autoimmune diseases, myasthenia may occur in combination with another nosological form ("overlap-syndrome"), which makes diagnosis much more difficult. It is of interest to study each clinical case of a combination of several autoimmune diseases.

Keywords: myasthenia, respiratory failure, electromyographic research, anticholinesterase agents, plasmapheresis.

Поступила 08.06.2018

МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПИСАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМЫ СОСУДОВ

*Карпетян Г. М., Кубарко А. И., Глинский А. В., Косик И. И., Куделич О. А., Шевчук Т. А., Далидович А. В.,
Цвирко В. Н., Кишкурно А. С.*

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

Реферат. Сосуды кровеносной системы являются носителями информации о состоянии гемодинамики и ее реакциях на различные воздействия. Определенная часть этой информации успешно извлекается посредством измерения параметров таких динамических характеристик кровотока в сосудах, как линейный или турбулентный ток крови, его линейная и объемная скорости. Не менее важную информацию для диагностики целого ряда заболеваний могли бы предоставить морфометрические показатели, позволяющие судить о форме, геометрии отдельных сосудов и их сетей. Поэтому исследование особенностей сосудистого рисунка можно рассматривать как поиск новых подходов к совершенствованию методов ранней диагностики заболеваний сосудов и нарушения гемодинамики. Однако существующие в настоящее время методы определения таких патологических признаков, как характер ветвления, извитость сосудов основываются исключительно на словесном описании и визуальном восприятии. Одним из путей формирования рациональной системы классификации признаков нарушения строения сосудов и их сетей может стать их формализация через применение достаточно конкретных и понятных параметров, способных количественно описать индивидуальные особенности геометрии и топологии сосудов.

Ключевые слова: форма траектории сосудов, сосудистый рисунок, качественные признаки, количественные параметры.

Введение. Исследование сосудистой архитектоники в качестве одного из источников информации о состоянии здоровья человека становится в настоящее время важной составляющей общего тренда развития медицинской науки [1]. В значительной степени это связано с ростом аппаратных возможностей на качественно новом уровне формирования изображений сосудов кровеносной системы. Получаемые по результатам подобных исследований данные становятся ценным материалом не только для диагностических заключений, но и построения системы знаний о причинах зарождения сосудистой патологии и динамике ее развития. Так, применение лапароскопических методов для анализа состояния внутренних органов при злокачественном атрофическом папулезе позволило выявить тенденцию к вовлечению в патологический процесс отдельных мелких артерий и артериол субсерозного слоя [5]. Полученные знания легли в основу новой гипотезы патогенеза данного заболевания, предполагающей наличие двух форм васкулопатии, и позволили предложить дополнительные варианты лечения. Опубликованные в научных сборниках результаты анализа сотен эндоскопических изображений [4, 6] свидетельствуют о том, что форма и размеры сосудов являются важными показателями для дифференциации добро- и злокачественных образований в пищеводе, желудке, толстой кишке. Ценная информация для повышения точности диагностики острых хирургических заболеваний обнаружена в ходе изучения коррелятивной связи топологических особенностей сосудов с воспалительными процессами органов брюшной полости [3]. Однако успешное применение эмпирически полученных знаний в практической медицине, в частности, для проведения качественной дифференциальной диагностики возможно лишь при наличии четкой классификации выявляемых морфологических признаков нарушенного состояния сосудов. Существующие же на сегодняшний день классификационные системы в силу сложности и многообразия форм сосудистого рисунка перегружены описательными подробностями, отчего становятся громоздкими, сложными и неудобными для использования в клинической практике. Одним из путей формирования рациональной системы классификации признаков нарушения строения сосудов и их сетей может стать их формализация через применение достаточно конкретных и понятных параметров, способных количественно описать индивидуальные особенности геометрии и топологии сосудов. При этом следует отдавать себе отчет в том, что расширение возможностей

визуализации в геометрической прогрессии увеличивает информативный поток, и его качественная интерпретация в сжатые сроки немыслима без применения компьютерных технологий.

Цель работы — определение набора параметров, способных количественно описать изменчивость формы и размеров сосуда вдоль всей его траектории.

Описываемый вариант параметризации реализован в составе компьютерной программы обработки и анализа эндоскопических изображений, созданной в Белорусском государственном медицинском университете [2].

Понятно, что сама возможность параметризации может появиться лишь после того, как сосуды с необходимой степенью точности выделены на исходном изображении. Это задача нетривиальная вследствие высокой вариабельности формы и яркостно-контрастных характеристик выделяемых объектов. Но решение этой задачи — тема отдельная и потому не будет затронута. Отметим лишь, что решение было найдено и успешно реализовано с помощью сверточной нейронной сети, построенной на основе U-net архитектуры с параллельными обратными связями.

Материалы и методы. При оценке особенностей формы отдельных сосудов было предложено использовать такие показатели, как пульсация, извитость, изогнутость и кривизна траектории. Параметры, численными значениями описывающие выраженность этих показателей, будем считать составными, поскольку рассчитываются они с использованием набора базовых данных о сосудистой сети, полученных в процессе предобработки исходного эндоскопического изображения. К базовым данным отнесем дискретные амплитудные значения точек, воссоздающих траекторию сосуда, количество этих точек, гармоник, на которые методом преобразования Фурье раскладывается траектория сосуда, мощности гармоник, длину траектории.

Пульсация — показатель, характеризующий выраженность мелких, пульсирующих колебаний амплитудных значений относительно основной траектории сосуда.

Извитость — показатель, характеризующий сложность формы трендовых широкоамплитудных колебаний траектории сосуда относительно прямой, соединяющей начало и конец сосуда.

Изогнутость — нормированный по длине траектории сосуда показатель, характеризующий максимальный амплитудный размах траектории. Данный показатель является амплитудной характеристикой.

Кривизна — интегральный показатель, включающий в себя данные трех предыдущих составляющих и характеризующий в целом уровень сложности формы сосуда.

1. Для численного представления выраженности мелких колебаний (пульсации) вдоль трассы сосуда показателем параметр (обозначим его условно Rpl , от англ. Repple — рябь), вычисляемый по формуле 1:

$$Rpl = \frac{k^2 \cdot \sigma}{L}, \quad (1)$$

где k — количество критических точек (пиков), обнаруженных на трассе сосуда;

σ — среднеквадратичное отклонение амплитудных значений по n точкам, дискретно описывающим траекторию сосуда;

L — длина сосуда.

Если раскрыть формулу среднеквадратичного отклонения, выражение (формула 2) примет следующий вид:

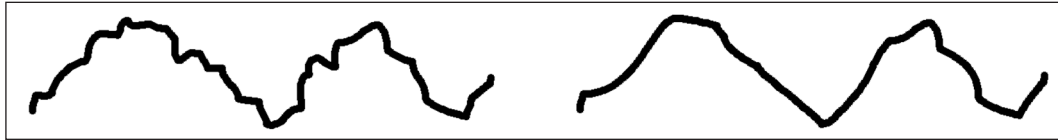
$$Rpl = \frac{k^2}{L} \cdot \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (A_i - \bar{A})^2}{n}}, \quad (2)$$

где A_i — амплитудное значение i -й точки;

\bar{A} — среднее амплитудное значение траектории;

n — количество точек, дискретно описывающих траекторию сосуда.

Мы получаем нормализованный через длину параметр — пульсацию — определяющий вклад мелких деформирующих колебаний в общую визуальную кривизну траектории сосуда. По его значению можно сделать вывод о степени «пульсации» кривой. Рисунок 1 поясняет смысл этого параметра.



**Рисунок 1. — Графическая демонстрация физического смысла параметра R_{pl} .
Левая кривая обладает большим значением параметра**

Чем параметр больше, тем больше пульсация трассы. И действительно: при равном значении среднеквадратичного отклонения более «пульсирующей» будет трасса той кривой, у которой больше всполохов вдоль траектории. При меньшем количестве всполохов то же отклонение характеризует скорее изогнутость траектории, чем ее пульсацию. При равном количестве пиков и равном разбросе амплитудных значений более «пульсирующей» следует считать короткую кривую.

2. Для получения параметра, в численном виде представляющего показатель «извитость», сосуд преобразуется в обычную кривую, являющуюся графическим аналогом некоего электрического сигнала. Это позволит проанализировать его форму с помощью Фурье-анализа. Суть его состоит в том, что любую периодическую функцию можно разложить на гармонические составляющие. Каждая из гармоник имеет собственную амплитуду, собственную частоту и собственную фазу. Но их сумма даст именно ту форму, которая соответствует форме исходного сигнала (рисунок 2).

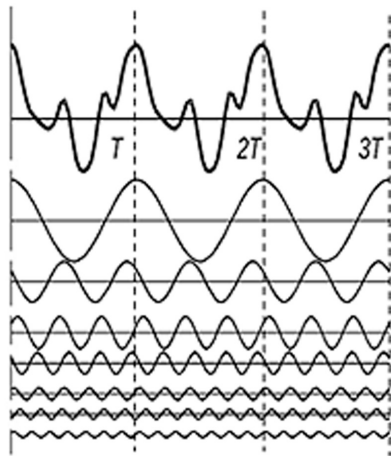


Рисунок 2. — Разложение сигнала на периодические составляющие

То же самое относится и к непериодической функции при условии, что она является как бы вырезанным участком большого периодического сигнала, и ее поведение интересует нас лишь на этом участке. Значит, представляя кровеносный сосуд в виде сигнала произвольной формы, значения которого в любой его точке известны, можно разложить траекторию сосуда на гармонические составляющие — синусо- и косинусоидальные кривые. Эти периодические кривые вносят свой индивидуальный вклад в среднюю мощность сигнала. Среднюю мощность (S_r) можно разложить на вклады конечного числа гармоник (X_m) по формуле 3. Тогда сложность формы можно будет увязать с распределением мощностей высокочастотных гармоник, на которые раскладывается кривая.

$$S_r^2 = \frac{1}{N} \sum_{t=-n}^{t=n-1} |X_m|^2, \quad (3)$$

где $X_m = \frac{1}{N} \sum_{t=-n}^{t=n-1} x_t e^{-j2\pi mt/N}$ — комплексная амплитуда m -й гармоники, учитывающая синусо- и косинусоидальную составляющие сигнала на частоте этой гармоники:

$$e^{-j2\pi mt/N} = \cos \frac{2\pi mt}{T} - j \sin \frac{2\pi mt}{T}, \quad (4)$$

где $|X_m|^2$ — вклад в среднюю мощность сигнала на частоте f_m .

Используя значения мощностей, получаем величину численного параметра, названного коэффициентом нелинейных искажений (коэффициентом гармоник). Данный параметр определяет в процентах вклад высокочастотных гармоник в форму кривой (формула 5):

$$K_H = \sqrt{\frac{\sum_{i=2}^n P_i}{P_1}} \cdot 100\%, \quad (5)$$

где P_i — мощность отдельной высокочастотной гармоники,

P_1 — мощность основной (первой) гармоники.

Значение коэффициента может быть больше единицы, если вклад первой гармоники не является наибольшим в спектре среднеквадратичной мощности. По аналогии с электроникой предполагаем, что искажение сигнала (в нашем случае формы траектории сосуда) обусловлено воздействием негативных факторов в электрической цепи (в нашем случае это влияние тех или иных патологических изменений). Чем больше количество пересечений траектории сосуда с линией, соединяющей начальную и конечную точки траектории, тем больше значение параметра, а следовательно, тем выше извитость сосуда. На рисунке 3 показатель извитости правого сосуда больше, чем левого.

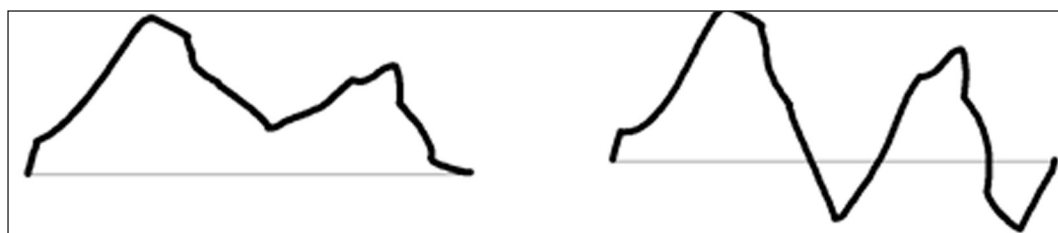


Рисунок 3. — Графическая демонстрация физического смысла параметра «извитость». Правая кривая обладает большим значением параметра

3. Понятно, что **изогнутость** (**Be** от *англ.* Bend) — это характеристика, напрямую связанная с амплитудой отклонения сосуда от его осевой линии (прямой, соединяющей начало и конец сосуда). Однако при оценке изогнутости трассы следует учитывать, что одно и то же амплитудное значение по-разному интерпретируется для сосудов разной длины. При одном и том же амплитудном значении изгиб короткого сосуда будет казаться более значимым. Поэтому для нормализации признака предложено использовать отношение максимального размаха амплитудных значений, обнаруженных по ходу трассы сосуда, к длине сосуда (формула 6):

$$Be = \frac{(A_{(\max)} - A_{(\min)})}{L}. \quad (6)$$

На рисунке 4 выделены амплитудные значения $A_{(\max)} = a$, $A_{(\min)} = b$. С учетом отрицательного значения минимальной амплитуды входящие в знаменатель формулы (4) величины суммируются, что позволяет получить величину полного размаха кривой относительно осевой линии.

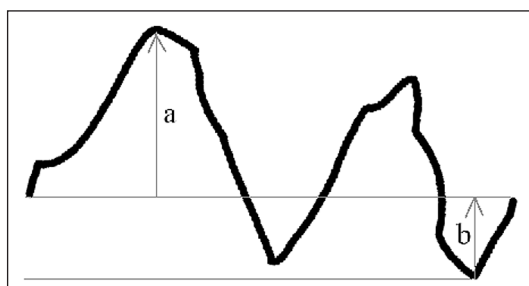


Рисунок 4. — Получение размаха кривой

Приведенные выше параметры позволяют численно описать отдельные характеристики трассы — ее извитость (трендовые колебания траектории), пульсация (или случайные мелкие пульсации вдоль трассы) и, наконец, степень изогнутости трассы. Понятно, что при сравнении двух или более сосудов разной формы совсем не обязательно, что у одного из них значения всех трех показателей непременно должны быть одинаково большими или одинаково меньшими, чем у другого, т. е. один сосуд может превосходить другой извитостью или пульсацией вдоль трассы, но уступать ему же изогнутостью. Какой из двух сравниваемых сосудов может обладать большей кривизной или иными словами, наиболее сложной формой? Для ответа на этот вопрос желательно иметь интегральную характеристику, которая бы учитывала обобщенный вклад каждой из трех отдельных характеристик. Кроме того, наличие трех составляющих может быть удобным для детального рассмотрения особенностей ограниченного набора сосудов, но если сосудов много, необходим параметр, способный сразу отсеять сосуды с обычной формой, оставив лишь те, которые обладают повышенной извилистостью, что может свидетельствовать о наличии какой-либо патологии. После этого в ходе дополнительного анализа можно сосредоточиться на выделении основной компоненты, усложнившей форму.

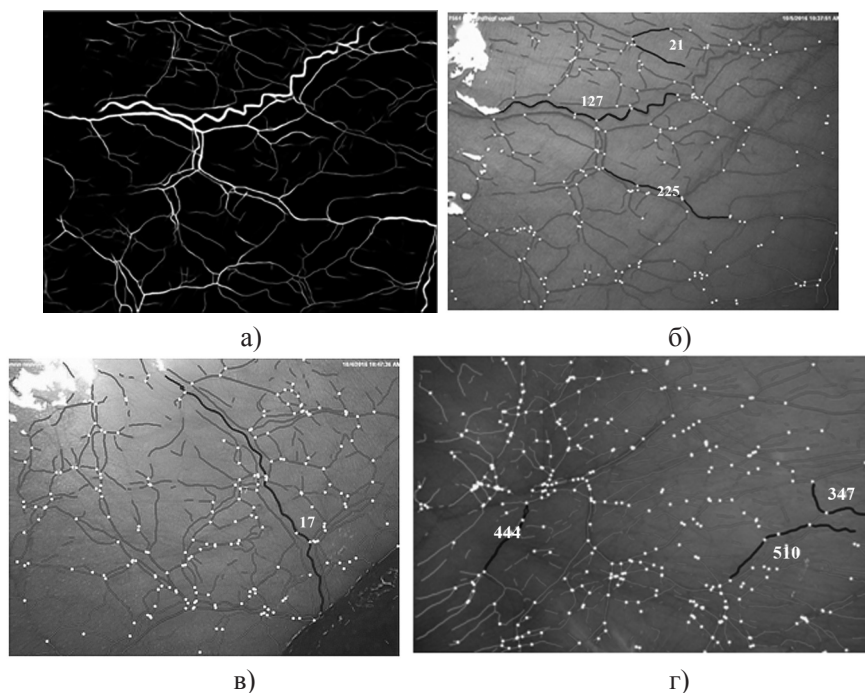
Для формирования параметра (формула 7), численно описывающего обобщенный показатель формы (назовем его «кривизной» и обозначим аббревиатурой *Snt*, от англ. Synthesis — обобщение), предложено перемножить три описанных выше компонента: *Be* (изогнутость), *Rpl* (пульсацию) и *K_H* (коэффициент нелинейных искажений). Но с учетом того, что параметр *K_H* уже по определению включает в себя зависимость от пульсации и изогнутости, которые присутствуют в произведении в явном виде, имеет смысл снизить его влияние на конечный результат. С этой целью эмпирически подобрано значение, равное корню квадратному из *K_H*. При этом частотную характеристику (пульсацию) оставляем без изменения, а вклад амплитудной компоненты «изогнутость», оказывающей наибольшее влияние на изменение формы, увеличиваем возведением в степень 2:

$$Snt = Be^2 \cdot Rpl \cdot \sqrt{K_H} . \quad (7)$$

Результаты и их обсуждение. Продемонстрируем получение результатов параметрической оценки формы сосудов на нескольких произвольно выбранных примерах с реальными фрагментами эндоскопических изображений. Изображения (рисунок 5), полученные после двух последовательных операций обработки — сегментации и скелетизации, соответствуют сосудам, расположенным на разных участках брюшины пациентов с разными диагнозами заболеваний.

Объектами анализа могут быть как длинные сосуды, так и их отдельные участки, расположенные между точками ветвления. Используемая программа предоставляет возможность объединять в сосуд его составляющие.

Выбранные для анализа сосуды автоматически получают собственный идентификационный номер и окрашиваются в особый цвет (на рисунке 5 в черно-белом виде они более темные). За длину сосуда принимается выраженная в пикселях длина его скелета, т. е. длина срединной линии сосуда, равноудаленной от его стенок.



- а) изображение сосудистой сети брюшины после сегментации нейронной сетью;
 б) фрагмент сосудистой сети брюшины пациента с диагнозом хронический калькулезный холецистит;
 в) фрагмент сосудистой сети брюшины пациента с диагнозом хронический калькулезный холецистит;
 г) фрагмент сосудистой сети брюшины пациента с диагнозом острый флегмонозный калькулезный холецистит

Рисунок 5. — Анализируемые изображения с произвольно выбранными сосудами

На рисунке 5а представлен результат сегментации нейронной сетью; именно по этому изображению определяются внутренние диаметры сосудов и именно это изображение затем скелетизируется.

Предполагая, что значения параметров должны соответствовать зрительному восприятию форм сосудов, вначале, что называется «на глаз», расставим сосуды по сложности их формы. Самым незатейливым выглядит сосуд 444 (рисунок 5г), далее примерно одинаковая по сложности формы группа из четырех сосудов — 21 (рисунок 5б), 225 (рисунок 5б), 347 и 510 (рисунок 5г), над этой группой можно поставить сосуд 17 (рисунок 5в), а возглавит иерархию форма сосуда 127 (рисунок 5б).

Полученные значения параметров этих сосудов представлены в таблице. Четыре последние колонки отведены под вариации радиуса и длину сосуда на выбранных для анализа участках: Max R — максимальный радиус, Aver R — среднее значение радиуса, σ_R — стандартное отклонение значений радиуса, L — длина сосуда.

Таблица — Результаты автоматизированного анализа формы и размеров сосудов

N	Извитость K_H	Изогнутость B_e	Пulsация R_{pl}	Кривизна S_{nt}	Max R	Aver R	σ_R	L
127	71,747	0,143	6,348	1,100	4	3,03	0,40	362
225	49,561	0,097	2,018	0,134	3	1,85	0,37	239
21	8,489	0,403	1,114	0,527	2	1,15	0,35	179
17	9,520	0,131	14,816	0,785	3	2,09	0,46	511
347	29,533	0,250	0,681	0,231	3	2,07	0,36	312
510	4,565	0,201	2,251	0,194	4	2,25	0,55	474
444	81,359	0,118	0,304	0,038	4	3,13	0,38	256

Интегральный параметр Snt (кривизна), характеризующий сложность формы, расставил сосуды по возрастающей в следующем порядке: 444–225–510–347–21–17–127. Как видим, результат почти полностью совпал с визуальной расстановкой. Существенным исключением вследствие автоматической сортировки можно считать только перестановку в группе сосудов, визуально примерно равных по сложности

формы. Сосуд номер 21 выведен в лидеры этой группы. Пороговым можно считать значение $Snt = 0,5$. Сосуды на данных изображениях, обладающие большей кривизной, должны быть автоматически помечены для привлечения внимания специалиста, т. е. использование автоматической параметризации в состоянии уменьшить нагрузку на диагноста при исследовании состояния сосудов на больших площадях эндоскопического изображения.

Следующим шагом для помеченных сосудов имеет смысл проанализировать, какие из компонент обобщающего параметра оказали максимальное влияние на превышение порогового значения «кривизны». Это важно для выявления признаков той или иной патологии. Так, для онкологических заболеваний характерно наличие сосудов штопорообразой формы (т. е. можно ожидать высокое значение параметра Rpl), а также сосудов с повышенной закрученностью (высокое значение параметра Ve). Сопоставив приведенные в таблице значения с формой помеченных сосудов, легко убедиться, что для сосудов 127 и 17 характерна штопорообразность (их Rpl имеют значения 6,348 и 14,816 соответственно), а форма сосуда 21 обладает выраженной закрученностью (его $Ve = 0,403$).

Понятно, что в рассматриваемом случае проводилось не выявление реальных патологических изменений формы сосудов, а лишь макетирование возможностей предложенных параметров для сортировки формы сосудов по степени их сложности. Поэтому были взяты произвольные участки брюшины и произвольные сосуды на них. При реальном автоматизированном анализе изображений с целью выявления отклонений от нормы для каждой патологии и для каждого органа должно быть установлено свое пороговое значение.

Включенные в таблицу параметры радиусов нужны для выявления сосудов, имеющих широкий разброс калибра как вдоль собственной трассы, так и по сравнению с близлежащими сосудами.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют возможность мониторинга больших массивов изображений с целью выявления на них участков, имеющих визуальные признаки патологической деформации сосудистого рисунка. Предлагаемая формализация разнообразных вариантов субклинических морфологических изменений сосудов через использование количественных параметров позволяет осуществлять этот процесс в автоматизированном режиме. Такой подход приводит к сокращению времени диагностических исследований, а также минимизации степени интеллектуальной нагрузки диагноста и сложности возлагаемых на него функций.

Алгоритм мониторингового исследования должен строиться в направлении от обобщения к частностям, т. е. прежде всего на анализируемом изображении выделяются участки сосудистой сети с рисунками, сложность которых превышает показатели нормы (решению этой задачи посвящена отдельная работа авторов статьи). Затем на выделенных участках автоматически осуществляется поиск сосудов с высоким уровнем показателя Snt (кривизна) для последующего определения параметра, внесшего наибольший вклад в значение Snt . Далее сосуды, входящие в проблемные участки, также автоматически разбиваются на классы по пороговым значениям параметров Rpl (пульсация), K_H (извитость), Ve (изогнутость). Объемы полученных выборок и их соотношения становятся основанием для диагностических или прогностических заключений.

Литература

1. Ильясова, Н. А. Методы цифрового анализа сосудистой системы человека. Обзор литературы / Компьютерная оптика. — 2013. — Т. 37, № 4. — С. 511–535.
2. Недзьведь, О. В. Алгоритм определения характеристик кровотока в сосудах глазного дна по видеопоследовательности / О. В. Недзьведь // Журнал «Информатика». — 2017. — С. 47–54.
3. Расширение возможностей лапароскопии в диагностике и лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости / А. Р. Гуревич [и др.] // Эндоскоп. хирургия. — 2009. — Т. 15, № 1. — С. 96–97.
4. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video) / T. Nakayoshi [et al.] // Endoscopy. — 2004. — Vol. 36, № 12. — P. 1080–1084.
5. Laparoscopy shows superiority over endoscopy for early detection of malignant atrophic papulosis gastrointestinal complications: a case report and review of literature / A. E. Toledo [et al.] // BMC Gastroenterol. — 2015. — Vol. 15, № 156. — P. 151–156.
6. Sano Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th annual meeting of the Japan gastroenterological endoscopy society / Y. Sano, S. Tanaka // Dig. Endosc. — 2011. — Vol. 23, suppl. 1. — P. 131–139.

METHOD OF QUANTITATIVE DESCRIPTION OF THE VESSELS SHAPE FEATURES

Karapetsian R. M., Kubarka A. I., Glinsky A. V., Kudelich A. A., Shauchuk T. A., Kosik I. I., Dalidovich A. V., Tsvirko U. N., Kishkurna A. S.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The article describes an algorithm of the automated method for analyzing the vessels trajectory in order to identify its shape features considered to be diagnostically significant. The principal of method is the quantitative interpretation of visually perceptible signs. The proposed mathematical transformations allow to quantify the integral index of the complexity for the vessel trajectory shape, as well as to determine the main components forming its individual characteristics. The practical application of the method is demonstrated by the analysis of vessels, segmented on endoscopic images of the peritoneum of the gallbladder bottom.

Keywords: vessel path shape, vascular pattern, qualitative signs, quantitative parameters.

Поступила 20.06.2018

НЕВРОПАТИЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ, ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ

Титкова Е. В.¹, Януль А. Н.¹, Таранько И. Ю.¹, Горбарчук А. А.², Дудинский Р. П.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Центральная военно-врачебная комиссия Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В данной статье сделан акцент на медико-социальную значимость и актуальность проблемы невропатии лицевого нерва (далее —НЛН) и представлены результаты собственного исследования по вопросу оказания медицинской помощи военнослужащим, госпитализированным в ГУ «432 главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь» (432 ГВКМЦ) по поводу НЛН.

В ходе исследования были изучены анамнестические сведения, клинические проявления, результаты клинико-инструментальных исследований у 36 военнослужащих с НЛН, госпитализированных в 432 ГВКМЦ в 2015–2017 гг., а также заключения военно-врачебной экспертизы.

Анализ и оценка уровня организации специализированной помощи этой категории пациентов проводились на основании клинических протоколов диагностики и лечения ациентов с патологией нервной системы от 19.05.2005. Для оценки степени выраженности прозопареза применялась шкала House–Brackmann.

По результатам исследования представлены выводы и рекомендации по вопросам оказания медицинской помощи военнослужащим с моновневропатией лицевого нерва.

Ключевые слова: невропатия лицевого нерва, диагностика, лечение.

Введение. Невропатия лицевого нерва — заболевание периферической нервной системы, характеризующееся преимущественно односторонним (реже двусторонним) парезом и/или параличом мимической мускулатуры с развитием функциональных, эстетических и психологических нарушений. По данным ВОЗ, НЛН традиционно занимает по частоте возникновения второе место в структуре заболеваний периферической нервной системы и первое при поражениях черепных нервов. Мужчины и женщины страдают с одинаковой частотой [1, 3].

Заболевание может иметь различную этиологию. Причины его развития окончательно не установлены, в связи с чем в 75 % случаев острой НЛН этиологию его определить невозможно (идиопатическая невропатия — паралич Белла). По мнению большинства исследователей, НЛН этиологически связана с инфекционными факторами (вирусной инфекцией), в т. ч. с вирусом простого герпеса типа I. Провоцирующими факторами могут быть переохлаждение, травма и др. Первичная профилактика не разработана [2, 3].

НЛН возможна в любых возрастных группах, но чаще наблюдается у лиц трудоспособного и социальноактивного возраста. В связи с возможностью развития осложнений НЛН и формирования контрактуры пораженных мышц лица необходимо своевременно выявить субъективные и объективные ранние симптомы НЛН: парестезии и онемение кожи лица, слезотечение, асимметрию лица при приеме пищи, разговоре (особенно в момент произношения согласных букв), асимметрию носогубных складок и опущение угла рта на пораженной стороне лица, невозможность «надувания» щеки (симптом паруса) и зажмуривания глаз на стороне прозопареза («lagophthalmus — «заячий глаз») и др. После верификации диагноза НЛН — необходимо незамедлительное назначение патогенетической терапии в соответствии с утвержденными клиническими протоколами [4]. Сложность и длительность процесса восстановления функциональной активности мимической мускулатуры, несвоевременность обращения за медицинской помощью или

неадекватная диагностика и терапия являются основной причиной инвалидизации и социальной дезадаптации данной группы пациентов [3, 4].

С учетом вышеизложенного ранняя диагностика и своевременно назначенная адекватная терапия НЛН сохраняет свою актуальность и медико-социальную значимость этой категории пациентов, в т. ч. военнослужащих срочной военной службы.

Цель работы — анализ оказания медицинской помощи военнослужащим, госпитализированным в 432 ГВКМЦ по поводу НЛН, выявить проблемные вопросы ее оказания.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были военнослужащие срочной службы, службы по контракту, военнообязанные запаса, госпитализированные с установленным диагнозом идиопатической и симптоматической (отогенной) невралгии лицевого нерва»; исключены случаи синдрома НЛН на фоне демиелинизирующих заболеваний нервной системы, а также травматического и паранеопластического генеза.

Изучены анамнестические сведения, клинические проявления, результаты клинико-инструментальных исследований у 36 военнослужащих срочной военной службы, а также проходящих службу по контракту (далее — военнослужащих) с НЛН, находившихся на лечении в 432 ГВКМЦ в 2015–2017 гг., а также результаты экспертной оценки у 20 пациентов. Анализ и оценка уровня организации специализированной помощи этой категории пациентов проводились на основании клинических протоколов диагностики и лечения лиц с патологией нервной системы от 19.05.2005. Для оценки степени выраженности прозопареза применялась шкала House–Brackmann.

Результаты и их обсуждение. На основании анализа оказания медицинской помощи 36 пациентам с НЛН, находившимся на лечении в 432 ГВКМЦ, установлено следующее:

1. Средний возраст военнослужащих ($n = 36$) составил 29 лет (женщин ($n = 3$ (8 %) — 35 лет, мужчин ($n = 33$ (92 %) — 28 лет). Медиана возраста 36 пациентов с НЛН составила 29 лет, из них 35 лет у женщин, 28 лет у мужчин (рисунок 1).

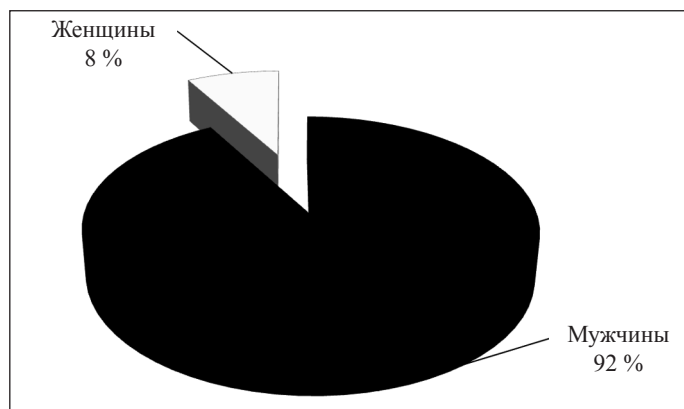


Рисунок 1. — Структура госпитализированных пациентов по гендерному признаку

2. Госпитализированы по направлению скорой медицинской помощи — 2 человека, медицинской роты — 2, амбулаторного центра 432 ГВКМЦ — 17, медицинского пункта батальона — 15 (рисунок 2).

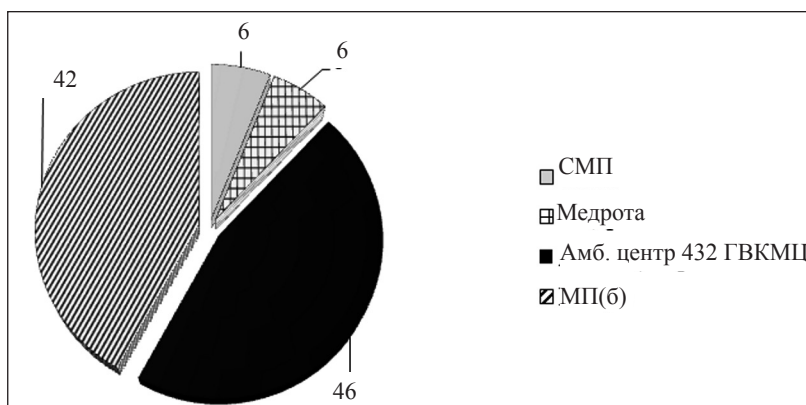


Рисунок 2. — Удельный вес подразделений и организаций здравоохранения, направивших на госпитализацию военнослужащих с НЛН

3. Средняя длительность госпитализации пациентов с НЛН составила 13 койко-дней.

4. Диагностированы следующие клинические варианты НЛН: идиопатическая невропатия лицевого нерва (паралич Белла) — у 94 % (n = 34), отогенная невропатия — у 6 % (n = 2).

5. Выявлены провоцирующие (триггерные) факторы манифестации НЛН: общее и локальное переохлаждение наблюдалось у 82 % (n = 30), перенесенные ОРВИ — у 12 % (n = 4), психоэмоциональный стресс — у 6 % (n = 2) (рисунок 3).

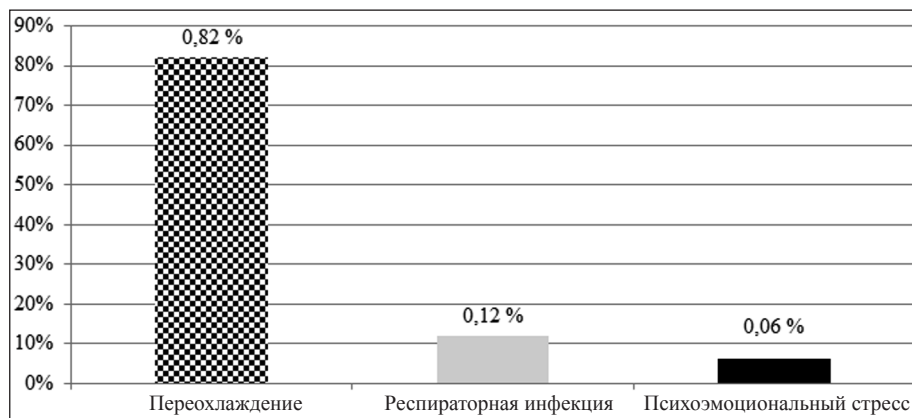


Рисунок 3. — Триггерные факторы манифестации НЛН

6. В неврологическом статусе были установлены: асимметрия лица — у 100 %, гиперacusia — у 78 %, нарушение слезоотделения — у 35 %, болезненность при пальпации сосцевидного отростка (при манифестации процесса) — у 55 %, дисгевзия — у 9 %, гипоacusia — у 6 %, лагофтальм — у 3 %, птоз — у 3 % (рисунок 4).

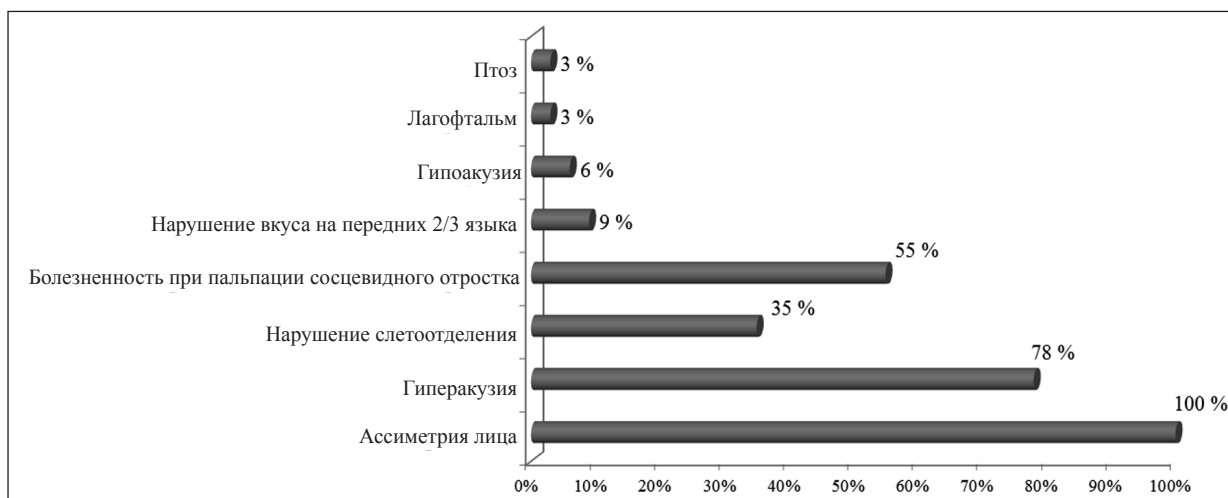


Рисунок 4. — Клинические проявления НЛН

7. Применялись для диагностики следующие клиничко-инструментальные методы: ЭНМГ — 27 % (n = 9), рентгенография по Стенверсу — 89 % (n = 32), рентгенография по Шулеру — 3 % (n = 1), КТ — 6 % (n = 2), МРТ — 3 % (n = 1) (рисунок 5).

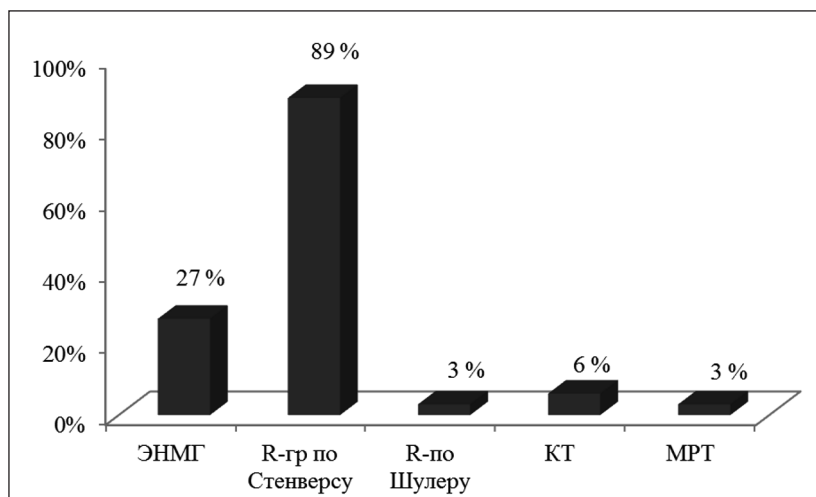


Рисунок 5. — Клинико-инструментальные методы диагностики

8. По результатам оценки динамики функциональных нарушений, степени регресса неврологического дефицита по шкале House–Brackmann было установлено: при поступлении в стационар у 8 % пациентов наблюдалась легкая дисфункция, 56 % — умеренная дисфункция, 28 % — умеренно-тяжелая дисфункция, 8 % — тяжелая дисфункция; при выписке у 81 % — норма, 17 % — легкая дисфункция, 2 % — умеренная дисфункция (рисунок 6).

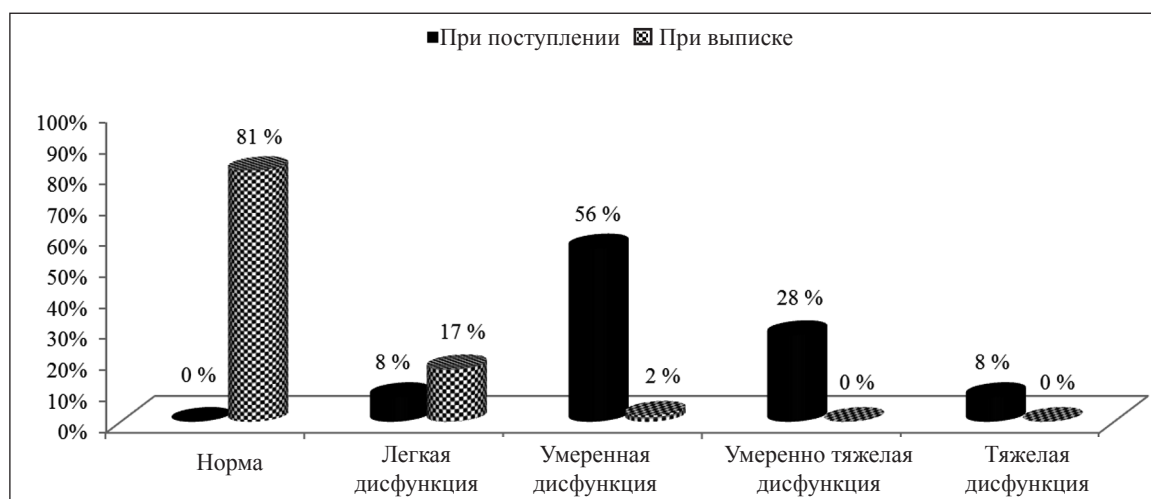


Рисунок 6. — Оценка степени функциональных нарушений при поступлении в стационар и при выписке

9. Применялись следующие методы лечения:

Медикаментозная терапия: глюкокортикоиды для системного применения (ГСП) — у 94 % пациентов, противовирусные средства — у 72 %, антибактериальные средства — у 36 %, периферические вазодилататоры — у 91 %, нейропротекторы — у 94 %, витамины группы «В» — у 85 %.

Немедикаментозные методы: ЛФК, массаж — 100 %, УВЧ на заушную область — 30 %, ГБО — 82 %.

10. В соответствии с заключениями военно-врачебной экспертизы неврологического профиля 20 военнослужащих были признаны временно не годными к воинской службе сроком на 15 сут.

11. ГСП-терапия была проведена 94 % (n = 34), в т. ч. в энтеральной форме — 82 % (n = 30).

12. Несвоевременная госпитализация отмечена у 10 пациентов с НЛН (30 %).

13. Число пациентов с повторными НЛН — 4 (12 %).

Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что ранняя диагностика и своевременная госпитализация военнослужащих с НЛН обеспечивает проведение необходимого объема обследования, адекватных терапевтических мероприятий для достижения хорошего терапевтического эффекта и благоприятного прогноза. По результатам данного исследования опубликованы 2 статьи, 1 тезис.

Заключение. На основании анализа оказания медицинской помощи военнослужащим, находившимся на стационарном лечении в 432 ГВКМЦ с диагнозом НЛН (G 51), и клинико-диагностического сопоставления сформулированы следующие выводы:

1. Оказание медицинской помощи военнослужащим с НЛН, находившихся на лечении в 432 ГВКМЦ, осуществляется в установленном порядке.

2. В 97 % случаев был достигнут хороший результат лечения с быстрым регрессом прозопареза; а формирование контрактуры наблюдалось лишь в одном случае (3 % — при НЛН отогенного генеза).

3. Своевременная госпитализация была в 70 % случаев, отсроченная — в 10 (30 %), в т. ч. по причине позднего обращения, отказа двух пациентов от ранней госпитализации (6 %).

4. Наиболее значимыми провоцирующими факторами НЛН у военнослужащих были: общее и локальное переохлаждение (82 %), перенесенные ОРВИ (12 %), психоэмоциональный стресс (6 %).

5. Адекватная терапия ГСП проведена у 32 военнослужащих (сразу после установления диагноза), в т. ч. в энтеральной форме — 30 военнослужащих (82 %), не проведена — 6 %.

6. Целесообразно применение оценочных шкал для установления и степени выраженности и регресса прозопареза (шкала House — Brackmann и др.).

Литература

1. Скоромец, А. А. Нервные болезни : учебн. пособие / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. — М. : МЕД-пресс-информ, 2013. — С. 284–286.

2. Штульман, Д. Р. Неврология. Справочник практического врача / Д. Р. Штульман, О. С. Левин. — М. : МЕД-пресс-информ, 2007. — С. 116.

3. Гусев, Е. И. Неврология и нейрохирургия / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 219.

4. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с заболеваниями нервной системы, утвержденный постановлениями Минздрава Республики Беларусь от 19.05.2005 № 274 и от 18.01.2018 № 8.

NEUROPATHY OF THE FACIAL NERVE IN MILITARY SERVICE, CLINICAL AND DIAGNOSTIC COMPARISON, PROBLEM ISSUES OF MEDICAL ASSISTANCE IN A MULTI-PROFILE MEDICAL INSTITUTION

Titkova E. V.¹, Yanul A. N.¹, Taranko I. Y.¹, Gorbarchuk A. A.², Dudinsky R. P.²

¹Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution “Central Military Medical Commission of the Armed Forces of the Republic of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus

This article focuses on the medico-social significance and relevance of the problem of facial nerve neuropathy (FNN) and presents the results of our own research on the provision of medical care to servicemen hospitalized in 432 “The Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus” (432 GVKMTC) about NLN.

In the course of the study, anamnestic information, clinical manifestations, results of clinical and instrumental studies of 36 servicemen with NLN hospitalized in 432 GVKMTC in 2015–2017, as well as the conclusions of the military-medical examination were studied.

The analysis and assessment of the level of organization of specialized care for this category of patients was carried out on the basis of clinical protocols for the diagnosis and treatment of patients with pathology of the nervous system of 19.05.2005. The House-Brackmann Scale was used to assess the severity of prozoparesis.

According to the results of the study, conclusions and recommendations on the provision of medical care to soldiers with mononeuropathy of the facial nerve are presented.

Keywords: neuropathy of facial nerve, diagnostics, treatment.

Поступила 05.07.2018

НЕОБРАТИМЫЕ МОДЕЛИРОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТОНКОСТЕННОЙ ЦЕЛЬНОЛИТОЙ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ КОРОНКИ

Полонейчик Н. М., Лепешева Е. В.

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

Реферат. При изготовлении непрямых реставраций с использованием технологии литья конструкционных материалов предусматривается создание модели (*фр. modèle, лат. modlus* — мера, аналог, обра-

зец), в достаточной степени соответствующей прообразу будущего протеза или его детали. Процесс создания модели называется моделированием, а специальные вспомогательные материалы, применяемые для этой цели, принято называть моделировочными [1, 4]. К моделировочным материалам относятся две большие группы материалов: твердеющие в результате температурных изменений (обратимые) — восковые композиции (литьевые, базисные и пр.) и твердеющие в результате химических реакций (необратимые) — беззольные пластмассы (стандартные заготовки, поливинилхлорид для глубокого вытяжения, полимерные композиции). Большое разнообразие моделировочных материалов на сегодняшний день позволило нам разработать новую методику изготовления тонкостенных цельнолитых металлических искусственных коронок, что в свою очередь обеспечило сохранение витальности обрабатываемого зуба под ортопедическую коронку.

Ключевые слова: необратимые моделировочные материалы, тонкостенные цельнолитые искусственные коронки.

Моделирование в ортопедической стоматологии является одним из тех процессов, который по затрате производственного времени зубным техником и врачом занимает одно из ведущих мест. Все моделировочные материалы можно разделить на две большие группы: обратимые (твердеющие в результате температурных изменений) — восковые композиции (литьевые, базисные и пр.) и необратимые (твердеющие в результате химических реакций) — беззольные пластмассы (стандартные заготовки, поливинилхлорид для глубокого вытяжения, полимерные композиции).

Беззольные пластмассы — вспомогательные моделировочные материалы, в составе которых воск отсутствует. Для стоматологии беззольные пластмассы выпускают в виде стандартных заготовок (штифты, матрицы аттачменов, литники и др.), поливинилхлоридных дисков для глубокого вытяжения колпачков (система «Адапта») и полимерных композиций химического (PatternresinLS, DuraLay, TempRed и др.) или светового (Triad VLC, Palavit GLC, LCBlock-OutResin и др.) отверждения [2]. Необратимые моделировочные материалы обладают преимуществом по сравнению с традиционным воском. Они характеризуются более высокой прочностью и стабильностью из-за низкой текучести, хорошей размерной стабильностью (суммарная усадка не превышает 0,37 %) и способностью практически полностью выгорать из форм при $t = 700\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 45 мин. Зольный остаток при выгорании моделировочных пластмасс составляет 0,043 %, для большинства литейных восков — 0,048 % (W. J. O'Brien, 2002). Данная характеристика необратимых моделировочных материалов легла в основу предложенного нами метода изготовления тонкостенных цельнолитых металлических искусственных коронок [3].

Цель работы — разработка методики изготовления тонкостенных цельнолитых металлических искусственных коронок для ортопедического лечения дефектов твердых тканей коронок зубов и зубных рядов с использованием необратимых моделировочных материалов.

Методика изготовления

Нами предложен способ изготовления тонкостенных цельнолитых металлических искусственных коронок [3], заключающийся в следующем.

Для изготовления тонкостенной цельнолитой металлической искусственной коронки изготавливают разборную гипсовую модель по оттиску, полученному с зуба после его препарирования (рисунок 1а). На разборном штампики гипсовой модели с помощью моделировочного воска восстанавливают анатомическую форму зуба с сохранением места в пределах 0,3–0,5 мм на пластмассовую модель будущей искусственной коронки (рисунок 1б). На 2-м этапе моделировочных работ поверх восковой композиции моделируют окончательную анатомическую форму зуба с использованием беззольных самотвердеющих пластмасс (рисунок 1в). Для отделения формы коронки из беззольной пластмассы от моделировочного воска ее погружают в колбу с горячей водой. Размягченный воск позволяет беспрепятственно отделить пластмассовую модель искусственной коронки от гипсового штампа (рисунок 1г) и передать ее в литье для замены конструкционным материалом по известной технологии (рисунок 1д).

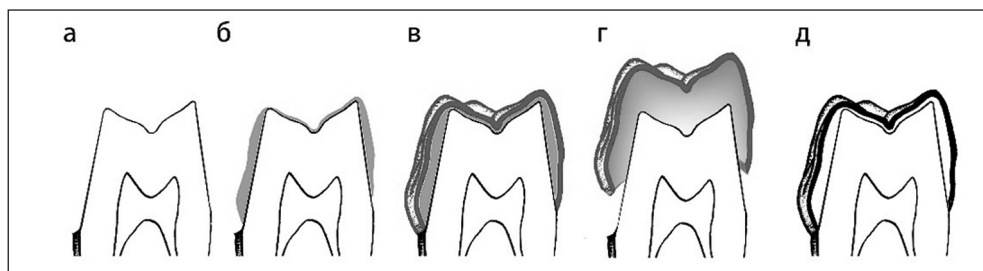


Рисунок 1. — Последовательность изготовления металлической цельнолитой тонкостенной искусственной коронки с литьем без модели

Для оценки качества литья тонкостенных искусственных коронок были проведены лабораторные испытания по определению толщины отливок 20 искусственных коронок, изготовленных по методике, изложенной выше. Измерения толщины отливок с использованием микрометра (рисунок 2) показали, что указанная методика позволяет обеспечить высококачественное литье без наличия пор с толщиной отливки в пределах 0,3–0,4 мм.



Рисунок 2. — Толщина цельнолитой металлической искусственной коронки (0,4 мм в области контактного пункта)

Выводы:

1. Заготовка будущей коронки, изготовленная из необратимых моделировочных материалов, является достаточно прочной и не деформируется в процессе снятия ее с модели, при последующей транспортировке и на этапах литья.

2. Изготовленные коронки обеспечивают плотное краевое прилегание к культе зуба по сравнению со штампованными.

3. Предложенный способ изготовления тонкостенной цельнолитой металлической искусственной коронки с использованием необратимых моделировочных материалов позволяет:

- уменьшить объем препарирования твердых тканей зуба в процессе их подготовки под искусственную коронку до 0,5 мм;

- снизить расход конструкционного материала на отливку коронок, что особо важно при отливке коронок из сплавов золота;

- увеличить толщину фиксирующего материала, что позволяет добиться лучшей термоизоляции твердых тканей зуба от воздействия внешних температурных раздражителей.

Литература

1. Дойников, А. И. Зуботехническое материаловедение. — 2-е изд. / А. И. Дойников, В. Д. Синицын. — М. : Медицина, 1986. — 208 с.

2. Полонейчик, Н. М. Моделировочные пластмассы / Н. М. Полонейчик // Современ. стоматология. — 2011. — № 1. — С. 84–87.

3. Способ изготовления тонкостенной цельнолитой металлической зубной коронки: пат. BY21690 / Н. М. Полонейчик, Е. В. Лепешева. — Опубл. 23.11.2017.

4. Phillips, Ralph W. Skinner's science of dental materials / Ralph W. Phillips. — 9th ed. — W. B. Saunders Company. 1991. — 597 p.

IRREVERSIBLE MODELLING MATERIALS USED FOR THE MANUFACTURE OF A THIN-WALLED ALL-CAST METAL CROWN

Poloneitchik N. M., Lepeshava E. V.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

In the manufacture of indirect restorations using the technology of structural materials casting, it is planned to make a model (*fr.* modèle, *lat.* modlus — analogue, sample) sufficiently corresponding to the prototype of the future prosthesis or its part. The process of making a model is called modelling, and the special auxiliary materials used for this purpose are commonly called modelling [1, 4]. Two large groups of materials are considered to be modelling materials: hardening in the result of temperature changes (reversible) — waxes (casting, base and others) and hardening in the result of chemical reactions (irreversible) — ashless plastics (standard preparations,

polyvinylchloride for deep extension, polymeric compositions). Today a wide variety of modelling materials has allowed us to develop a new method for thin-walled all-cast artificial crowns manufacturing, which, in turn, has ensured the preservation of the vitality of the processed tooth under the orthopedic crown.

Keywords: irreversible modeling materials, thin-walled all-cast metal artificial crowns.

Поступила 29.06.2018

ОКАЗАНИЕ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ НА РАННЕМ ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Романовский Е. В., Волошенко А. Н.

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье рассматриваются актуальные проблемы оказания медицинской помощи при тяжелой механической травме, а также опыт оказания медицинской помощи пострадавшим, поступившим в учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска (ГКБСМП). Проведено исследование 248 медицинских карт стационарных пациентов отделения сочетанной травмы ГКБСМП за период январь–декабрь 2014 г. Летальность при сочетанной травме в Республике Беларусь до сих пор остается на довольно высоком уровне. В ходе исследования были определены положительные и проблемные моменты, требующие доработки, при организации оказания помощи и лечения пострадавших с тяжелой механической травмой на раннем госпитальном этапе.

Ключевые слова: тяжелая механическая травма, политравма, организация медицинской помощи, контроль повреждений, шкала оценки тяжести травмы ISS.

Введение. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) тяжелые механические травмы среди причин смертности уступают лишь опухолям и сердечно-сосудистым заболеваниям. Сочетанные травмы занимают 3-е место среди причин смертности, у лиц моложе 35 лет — 1-е место; до 20 лет — основная причина смерти. Из числа выживших почти треть становится инвалидами [1, 5, 6]. В последние 25–30 лет в результате развития промышленности, в частности автомобильного, железнодорожного транспорта и высотного строительства, во всем мире качественно изменилась структура травматизма — значителен рост числа и тяжести политравм, т. е. одновременных повреждений в нескольких местах. Актуальность темы определяется высокой летальностью при сочетанной травме даже в высокоразвитых странах, отсутствием единых подходов к вопросам прогнозирования развития осложнений и лечения политравмы как при первичной обрабатываемости, так и в процессе дальнейшего оказания помощи [1–3].

По рекомендации ВОЗ в большинстве стран мира смертность от травм исчисляют не только по фактическому числу погибших, но и по годам «недожитой» жизни. Например, гибель 20-летней женщины в автокатастрофе приравнивается к смерти 50 человек, если продолжительность жизни в стране равняется 70 годам. Аналогичный пересчет был проведен в России Н. П. Ермаковым с соавторами (1996), в результате которого оказалось, что ежегодные потери от травм составили в 2,7 раза больше, чем от болезней системы кровообращения и новообразований, вместе взятых [1, 3, 4].

Специфической особенностью повреждений различных локализаций при сочетанной травме является синдром взаимного отягощения, который обусловлен синергическим взаимодействием патогенетических механизмов, связанных с повреждением органов и систем, относящихся к разным анатомическим областям, ноцицептивной патологической импульсацией, множеством источников кровотечения и очагов деструкции тканей [3, 6, 7].

В связи с этим встает проблема оказания медицинской помощи, которая требует комплексного подхода. В настоящее время возрос интерес врачей-травматологов, врачей-хирургов, врачей-реаниматологов и врачей-анестезиологов к изучению данной проблемы и выработке принципов лечения [2, 3].

До сих пор отсутствуют единые трактовки основных понятий и терминов, наблюдающихся как в медицинской литературе, так и в медицинской документации.

Политравма является медицинской и социальной проблемой, т. к. в основном пострадавшие являются лицами трудоспособного возраста, что влечет за собой огромные экономические потери для государства [1, 3, 4, 6].

Цель работы — провести анализ смертности при тяжелых механических повреждениях и оценить качество оказания медицинской помощи пострадавшим на раннем госпитальном этапе.

Материалы и методы. Нами изучены 248 медицинских карт стационарных пациентов с тяжелой механической травмой, проходивших лечение в ГКБСМП за период январь–декабрь 2014 г.

Число мужчин составило 194 (78,3 %) и женщин — 54 (21,7 %) в возрасте от 18 до 87 лет. В возрасте от 18 до 40 лет поступили с диагнозом «сочетанная травма» 135 человек — 54,5 % от всех пострадавших,

что подтверждает социальную и экономическую значимость проблемы. Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

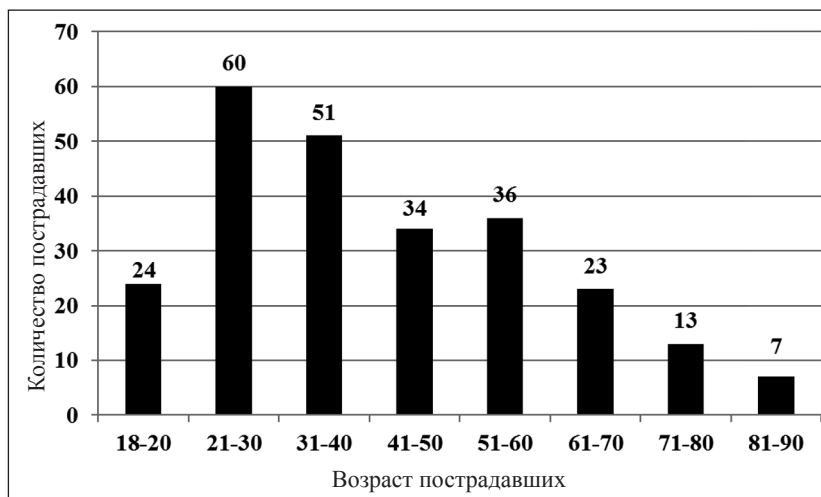


Рисунок 1. — Распределение пациентов по возрасту

Выживших пострадавших было 175 (70,6 %), умерших в результате травм — 73 (29,4 %).

По механизму получения травмы, пострадавшие были распределены следующим образом:

- 1-я группа — падение с высоты — 134 (54 %);
- 2-я — дорожно-транспортные происшествия — 78 (31,5 %);
- 3-я — избиение — 34 (13,6 %);
- 4-я — железнодорожная травма — 1 (0,4 %);
- 5-я — производственная травма — 1 (0,4 %).

Стоит отметить, что алкогольное опьянение установлено у 137 пострадавших (55,2 %).

Среднее время доставки пациента с тяжелой механической травмой в больницу составило 47 мин в летнее время и 70 мин в зимнее время, что свидетельствует о доступности населению медицинской помощи, оперативности в работе и своевременности прибытия бригад скорой медицинской помощи к пациентам, а также о том, что пострадавший в течение 1 ч от момента получения травмы может оказаться на операционном столе.

Проведено обследование пострадавших в зависимости от доминирующего повреждения. Наибольшую группу составили пострадавшие с повреждением живота — 91 человек (36,7 %). Распределение пациентов по доминирующему повреждению представлено на рисунке 2.

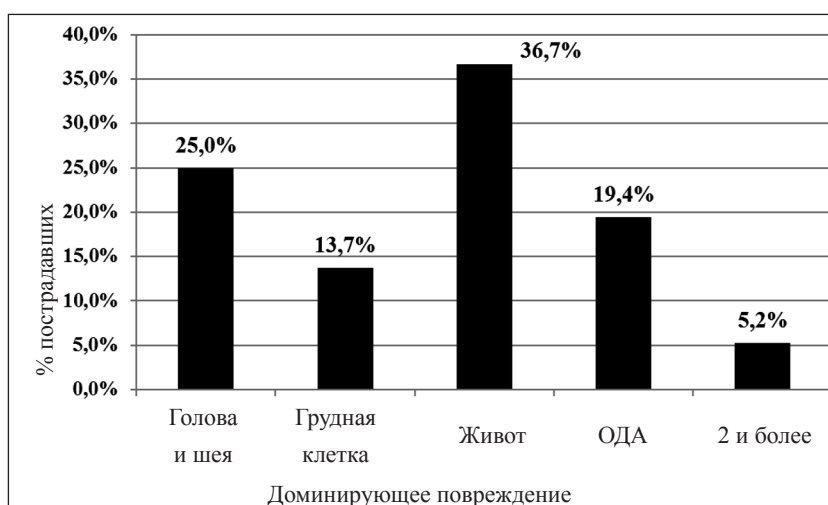


Рисунок 2. — Распределение пациентов по доминирующему повреждению

Однако в группе умерших ведущим повреждением оказалось повреждение головы и шеи — 58 %, или 42 человека из 73 умерших. Распределение пациентов по доминирующему повреждению в группе умерших представлено на рисунке 3.



Рисунок 3. — Распределение пациентов по доминирующему повреждению в группе умерших

Летальность от тяжелой механической травмы во многом характеризуется доминирующим повреждением. Наиболее серьезным повреждением является черепно-мозговая травма и повреждение шейного отдела позвоночника.

Оценка тяжести состояния пострадавших осуществлялась с помощью шкалы ISS (Injury Severity Score), наиболее признанной в научном сообществе. Все пациенты имели сумму баллов по указанной шкале 17 и более.

Работа велась с использованием клинических, лабораторных, рентгенологических, статистических методов исследования, а также компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Проводился анализ клиники и оценка качества оказания помощи в каждом конкретном случае.

Результаты и их обсуждение. При интерпретации результатов лечения мы столкнулись с нечетким определением терминов: политравма, множественная травма, сочетанная травма. Впервые определение понятия «множественная и сочетанная травма» было сформулировано в 1975 г. на III съезде травматологов-ортопедов А. В. Капланом с соавт. В иностранной литературе сочетанную травму обозначают термином «политравма», имея в виду несколько повреждений у одного человека, одно или несколько из которых опасны для жизни. В отечественной литературе данный термин является более собирательным понятием, включающим в себя следующие виды повреждений: множественные, сочетанные.

К сочетанным повреждениям относят травмы, при которых имеются два и более повреждения различных анатомических областей или систем органов, одно из которых или сочетание нескольких опасно для жизни. Отсюда видно, что не может быть тяжелой и легкой сочетанной травмы, поскольку уже по определению она тяжелая, и указание в диагнозе тяжелая сочетанная травма является излишним.

Особенностью сочетанной травмы является синдром взаимного отягощения, когда каждое из повреждений усугубляет тяжесть общей патологической ситуации и наряду с этим каждое конкретное повреждение, в случае сочетанной травмы, протекает тяжелее, с большим риском инфекционных осложнений, чем при изолированной травме.

Из-за различных комбинаций повреждений невозможно привести оказание медицинской помощи таким пострадавшим к единому алгоритму, а также не ясно, какие специалисты и в каком объеме будут проводить диагностику. Поэтому в нашей республике, как и во всем мире, постоянно ведется разработка алгоритмов оказания помощи при тяжелой механической травме, которые постоянно совершенствуются и видоизменяются ввиду прогресса медицинской науки и роста технических возможностей.

Важнейшим условием оказания медицинской помощи является догоспитальный и ранний госпитальный этапы. Смысл лечения тяжелой механической травмы можно выразить одним емким тезисом: медицинскую помощь на всех этапах лечения необходимо оказывать так быстро и в таком объеме, чтобы опережать патологические процессы в органах, системах и тканях, которые развиваются вследствие прогрессирующей гипоперфузии и гипоксии.

Система оказания медицинской помощи строится на последовательном переходе в диагностике и лечении от наиболее опасных, угрожающих жизни травм к менее опасным.

Основополагающим правилом является правило «золотого часа», т. е. последовательное оказание помощи по единому протоколу — с первой помощи непосредственно на месте происшествия до специализированной

хирургической помощи в стационаре. Концепция «золотого часа» подчеркивает актуальность и необходимость действий для успешного лечения пациентов с тяжелой механической травмой; это окно возможностей, во время которого врач может оказать положительное влияние на состояние, связанное с травмой.

Диагностика повреждений и оказание помощи пострадавшим на раннем госпитальном этапе проводятся в разных учреждениях по-разному, из-за того, что пострадавшие поступают в лечебные учреждения различного уровня и возможностей стационаров (районные, областные, республиканские).

В стационаре ГКБСМП налажена работа реанимационного зала в непосредственной близости от смотровых комнат и входа в приемное отделение. Реанимационный зал оборудован модифицированной транспортной каталкой с портативным аппаратом ИВЛ, транспортировочным рентгенопрозрачным щитом и транспортным мониторингом витальных функций. Обеспечена возможность проведения оксигенотерапии всем кислородзависимым пациентам во время диагностики и транспортировки.

При оказании помощи пострадавшим на раннем госпитальном этапе важнейшее место принадлежит дежурной бригаде, в состав которой входят следующие специалисты: врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-хирург, врач-травматолог, врач-нейрохирург; при необходимости привлекаются специалисты смежных специальностей (врач-окулист, врач-уролог, ЛОР-врач, врач-гинеколог и т. д.).

В задачи бригады входят: быстрая и точная оценка состояния пациента, реанимация и стабилизация пациента в соответствии с протоколом ABCDE, определение доминирующего повреждения и потребностей диагностических и лечебных манипуляций, внутрибольничное перемещение пациента. Основным моментом в работе команды является устранение жизнеугрожающего состояния и стабилизация пациента. Руководство команды должно осуществлять отдельное лицо — координатор. Таким образом, команда должна состоять из следующих специалистов: врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-хирург, врач-травматолог, медицинская сестра — анестезистка, медицинская сестра операционная и глава бригады — координатор.

У каждого в бригаде есть своя конкретная задача, у врача-анестезиолога — поддержание витальных функций, у врача-хирурга — купирование пневмоторакса, остановка наружного кровотечения и т. д., у врача-травматолога — оказание неотложной помощи при скелетной травме, у координатора — оценка состояния пациента, координация действий членов команды, анализ полученных данных, принятие решения об объеме необходимых диагностических манипуляций и привлечения дополнительных специалистов по смежным специальностям. Конечная цель — принятые решения о тактике ведения пациента.

Первичное обследование в соответствии с протоколом ABCDE включает в себя:

A = Проходимость дыхательных путей и иммобилизация шейного отдела позвоночника (Airway and Cervical spine protection).

B = Вентиляция и оксигенация (Breathing).

C = Гемодинамика и контроль кровотечения (Circulation and Bleeding control).

D = Неврологический статус (Disability).

E = Внешний вид, детальный осмотр (Exposure/Environmental control).

Все поступившие в приемное отделение пациенты имели сумму баллов по шкале ISS ≥ 17 . В группе выживших основную массу пострадавших составили пациенты с суммой баллов до 30 включительно по шкале ISS, что составило 62,8 %, или 110 пострадавших, а в группе умерших основную массу составили пациенты с суммой баллов выше 30, что составило 72,5 %, или 53 пострадавших, из них 64,1 % получили тяжелые повреждения в интервале от 46 до 75 баллов.

В таблице отражены баллы по шкале ISS и количество всех умерших и выживших пострадавших. Видно, что летальность возрастает с увеличением баллов по шкале ISS.

Таблица — Распределение выживших и умерших пострадавших в зависимости от суммы баллов по шкале ISS

Баллы по шкале ISS	Число выживших пострадавших	Число умерших пострадавших
17–20	70 (97,2 %)	2 (2,8 %)
21–25	20 (95,2 %)	1 (4,8 %)
26–30	20 (54,1 %)	17 (45,9 %)
31–35	14 (63,6 %)	8 (36,4 %)
36–40	9 (64,3 %)	5 (35,7 %)
41–45	18 (75,0 %)	6 (25,0 %)
46–50	17 (58,6 %)	12 (41,4 %)
51 и более	7 (24,1 %)	22 (75,9 %)

При анализе карт (сплошная выборка) пострадавшим с тяжелой механической травмой на догоспитальном этапе выполнено интубаций трахей 16, воротник Шанца использовался у 32. В условиях реанимационного зала произведено интубаций трахей, включая реанимационные мероприятия — 106 пациентам, воротник Шанца — 156. Сердечно-легочная реанимация потребовалась 18 пациентам. Оксигенация выполнялась 134 пострадавшим, в то время как на догоспитальном этапе только в 30 % случаев, когда это было необходимо. На догоспитальном этапе следует расширить мероприятия по иммобилизации шейного отдела позвоночника и оксигенации во время транспортировки.

Всем поступившим в приемном покое выполнялись контроль жгута и остановка кровотечения, если таковое имелось.

В 78 % случаев потребовалось привлечение нейрохирурга к оказанию помощи.

Диагностические исследования выполнялись в зависимости от доминирующего повреждения. По нашему мнению, следует установить необходимый объем диагностических мероприятий, обязательный к выполнению на уровне приемного покоя:

- Лабораторные исследования (ОАК, БАК, коагулограмма, анализ крови на алкоголь).
- УЗИ органов брюшной полости.
- Рентгенография костей черепа, шейного отдела позвоночника, грудной клетки, костей таза.
- КТ (при подозрении на черепно-мозговую травму).

Дальнейшие диагностические мероприятия должны выполняться по показаниям.

Лечение тяжелых механических травм отличается высоким удельным весом в арсенале лечебных мероприятий хирургических способов лечения. В остром периоде травмы выделяем две группы оперативных вмешательств:

1. Операции, направленные на спасение жизни пострадавшего — неотложные.
2. Операции, направленные на стабилизацию жизненно важных функций и предупреждение развития опасных осложнений — срочные.

Неотложные оперативные вмешательства выполняются безотлагательно и определяются как основное противошоковое мероприятие в комплексном лечении пострадавших.

Срочные оперативные вмешательства могут выполняться с отсрочкой в пределах 2–4 ч при устранении жизнеугрожающих состояний, стабилизации пациента и с предоперационной подготовкой.

Поступившим пациентам было выполнено 291 оперативное вмешательство. Неотложные оперативные вмешательства выполнены в 134 случаях. По виду оперативные вмешательства распределились следующим образом:

- дренирование плевральных полостей — 58;
- торакотомия — 8 (из них у 7 — ушивание разрыва легкого, у 1 — раны сердца);
- видеолaparоскопия — 68, закончившиеся лапаротомией у 57 (спленэктомия — 15, ушивание разрывов печени — 37, ушивание разрывов почки — 3, операции на поджелудочной железе — 2).

Срочные оперативные вмешательства выполнялись по следующим показаниям:

- трепанация черепа — у 45;
- ушивание полых органов брюшной полости — 21, мочевого пузыря — 8;
- ПХО ран — 83 (из них 6 ампутаций, 14 остеосинтезов).

У 13 пострадавших, имевших несколько повреждений, которые являлись доминирующими, производилось одномоментное вмешательство двумя бригадами (26 оперативных вмешательств). В нашем случае все оперативные вмешательства выполнялись по поводу внутричерепного кровотечения и лапаротомии — по поводу внутрибрюшного кровотечения при разрыве паренхиматозных органов. Обязательным условием для подобных вмешательств является качественное анестезиологическое пособие и адекватное восполнение возможной кровопотери. Возможность проведения симультанных операций является достаточно актуальной, но в современной литературе просматривается очень сдержанное отношение к такой возможности. Считается, что определяющим моментом для решения вопроса об одномоментном вмешательстве двумя бригадами является временной фактор, т. е. время операции должно быть максимально коротким. Такие оперативные вмешательства направлены на спасение жизни пострадавшего при нескольких доминирующих повреждениях, представляющих угрозу жизни пациента.

Новой технологией, существенно улучшающей исход лечения пострадавших с тяжелой механической травмой, является тактика многоэтапных запрограммированных оперативных вмешательств — «damage control». Оперативное лечение повреждений как внутренних органов, так и опорно-двигательного аппарата расчленяется на два этапа: в 1-е сут выполняются минимальные жизнеспасающие непродолжительные операции (минитрепанации черепа по поводу эпи- и субдуральных гематом, лапароскопия и лапаротомия с наложением зажимов на ножку селезенки и тампонадой разрыва печени, пункционной эпистомией и т. д.), а переломы крупных костей иммобилизируются аппаратами наружной фиксации.

Затем пострадавшему проводится интенсивная терапия до полной стабилизации гемодинамических и других показателей гемостаза и через 1–2-е сут выполняется восстановительная операция на внутренних органах, далее — через 5–7 сут и позже — малоинвазивный остеосинтез переломов длинных трубчатых костей. Мы придерживаемся именно такой тактики ведения пострадавших. Наш анализ показал, что особенно актуальна она при лечении пациентов с суммой баллов по шкале ISS >40. Мы применили тактику «damage control» у 15 пациентов с тяжестью травмы по шкале ISS >40, одним из проявлений которой являлось открытое повреждение костей голени. Всем пострадавшим выполнялось ПХО и в 5 случаях фиксация отломков стержневыми аппаратами, а в 10 — задней гипсовой лонгетой. После стабилизации состояния пациента на 7–10-е сут выполнялся погружной остеосинтез. Лечение пациентов прошло успешно.

Заключение. Можно констатировать, что проблема тяжелой механической травмы является актуальной и имеет большую социальную значимость. Смертность остается на довольно высоком уровне, часто недооценивается тяжесть состояния пострадавших на этапе догоспитальной помощи, что ведет к потере драгоценного времени и ухудшению состояния пациентов. Распределение оперативных вмешательств на неотложные и срочные позволяет рационально подходить к лечению таких пациентов, однако пока не находит широкого применения тактика многоэтапных запрограммированных оперативных вмешательств — «damage control». Сложно для восприятия, что хирургу нужно «войти» в живот, остановить кровотечение и «выйти»; как правило, хирурги намерены завершить начатую работу.

Таким образом, примененная тактика на уровне приемного покоя оказалась высокоэффективной, тем не менее, но существуют проблемы в вопросе оказания медицинской помощи при тяжелой механической травме, требующие внимания и поиска путей их решения.

Литература

1. Сингаевский, А. Б. Причины летальных исходов при тяжелой сочетанной травме / А. Б. Сингаевский, Ю. А. Карнаевич, И. Ю. Малых // Вестн. хирургии. — 2002. — № 2. — С. 62–65.
2. Романовский, Е. В. Актуальные вопросы организации оказания помощи при тяжелой механической травме в Республике Беларусь / Е. В. Романовский, А. Н. Волошенюк, С. В. Филинов // Экстренная медицина. — 2018. — № 2 (7). — С. 139–146.
3. Общие вопросы оказания медицинской помощи при сочетанной травме / А. С. Ермолов [и др.] // Хирургия. — 2003. — № 12. — С. 7–11.
4. Алгоритм оказания экстренной помощи пациентам с сочетанной травмой в приемном отделении стационара / С. Ю. Грачев [и др.] // Экстренная медицина. — 2014. — № 4 (12). — С. 15–21.
5. Demetriades, D. The effect of trauma center designation and trauma volume on outcome in specific severe injuries / D. Demetriades // Ann. Surg. — 2005. — Vol. 242, № 4. — P. 512–517; discussion 517–519.
6. O'Brien, C. L. Controversies in the management of open fractures / C. L. O'Brien, M. Menon, N. M. Jomha // Open Orthop. J. — 2014. — Vol. 8. — P. 178–184.
7. Damage control orthopaedics» in patients with delayed referral to a tertiary care center: experience from a place where Composite Trauma Centers do not exist / S. A Dhar [et al.] // J. Trauma Manag. Outcomes. — 2008. — Vol. 29, № 2. — P. 2.

THE EMERGENCY ASSISTANCE IN CASE OF SEVERE MECHANICAL TRAUMA AT AN EARLY HOSPITAL STAGE

Romanovskiy E. V., Voloshenyuk A. N.

State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

The article deals with the actual problems of providing medical care in case of severe mechanical trauma, as well as experience of providing medical care to victims who have been admitted to the health care institution of the “Emergency Hospital” in Minsk. The study was conducted of 248 medical records of inpatients of the department of concomitant injury of a health care institution of the “Emergency Hospital” in Minsk for the period from January to December 2014. Lethality with a combined trauma in the Republic of Belarus still remains at a fairly high level. In the course of the study, positive and problematic issues were identified that require further development in the organization of care and treatment of victims with severe mechanical trauma at an early hospital stage.

Keywords: severe mechanical trauma, polytrauma, organization of medical care, damage control, the scale assessing the severity of ISS.

Поступила 29.06.2018

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОРОКОВ КЛАПАНОВ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕМПЫ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Губич Т. С., Суджаева С. Г., Казаева Н. А., Корнелюк О. М.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Длительное существование кардиальной патологии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца приводит к дистрофическим и кардиосклеротическим изменениям в миокарде, изменениям сосудов малого и большого кругов кровообращения, развитию хронической сердечной недостаточности (далее — ХСН). На устранение этих нарушений, мобилизацию резервов и поддержание оптимального уровня функционирования сердечно-сосудистой системы должен быть направлен комплекс мер, формирующих программу реабилитации кардиохирургических пациентов. В то же время в литературе практически отсутствуют сведения о частоте и видах осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде, которые оказывают влияние на сроки начала, продолжительность и интенсивность программы физической реабилитации у данной категории пациентов.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца (далее — ХРБС), осложнения раннего послеоперационного периода, посткардиотомный синдром, неспецифическое воспаление, ревматическая лихорадка.

Введение. Данные современной отечественной и зарубежной литературы убедительно свидетельствуют о том, что совершенствование хирургической техники, методов искусственного кровообращения, интраоперационной защиты миокарда и головного мозга, а также конструктивных особенностей искусственных клапанов сердца привело к увеличению продолжительности жизни пациентов с ХРБС после хирургической коррекции клапанных пороков сердца и снижению послеоперационной летальности [1]. Однако операция как радикальный метод лечения является лишь начальным этапом в системе комплексного лечения пациента с пороком сердца. Адекватная коррекция порока устраняет анатомическую основу патологии, что приводит к нормализации гемодинамики или ее значительному улучшению. Длительное же существование кардиальной патологии приводит к дистрофическим и кардиосклеротическим нарушениям в миокарде, изменениям сосудов малого и большого кругов кровообращения, развитию ХСН. На устранение этих нарушений, мобилизацию резервов и поддержание оптимального уровня функционирования сердечно-сосудистой системы должен быть направлен комплекс мер, формирующих программу реабилитации кардиохирургических пациентов [1, 2]. На сегодняшний день разработаны и используются комплексные программы реабилитации, включающие контролируемые физические тренировки, для пациентов с ХСН [2, 3]. В то же время в литературе практически отсутствуют сведения о частоте и видах осложнений, возникающих на 12–14-е сут после операции, которые оказывают влияние на сроки начала, продолжительность и интенсивность программы физической реабилитации у данной категории пациентов.

Цель работы — выявление специфических осложнений после хирургической коррекции пороков клапанов сердца, оказывающих влияние на темпы физической реабилитации.

Материалы и методы. В исследование включено 76 пациентов, госпитализированных в ГУ РНПЦ «Кардиология» с диагнозом ХРБС с целью выполнения хирургической коррекции приобретенных пороков сердца. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $53,3 \pm 5,2$ года, из них мужчин — 32 (42,1 %), средний возраст $52,4 \pm 4,3$ года, женщин — 44 (57,9 %), средний возраст $59,3 \pm 3,6$ года. Изолированное поражение аортального клапана (стеноз и недостаточность) выявлено у 20 (26,3 %) из 76 пациентов, изолированное поражение митрального клапана (стеноз и недостаточность) — у 35 (46,1 %), комбинированный митрально-аортальный порок сердца — у 21 (27,6 %) пациента.

Результаты и их обсуждение. После выполнения хирургической коррекции клапанных пороков нами была проведена оценка развития осложнений в раннем послеоперационном периоде (на 12–14-е сут после операции) среди всех пациентов, включенных в исследование.

Виды и частота развития осложнений в раннем послеоперационном периоде представлены в таблице 1.

При оценке течения заболевания в первые 12–14 сут после хирургической коррекции клапанных пороков установлено следующее. Наиболее частым осложнением являлось наличие жидкости в серозных полостях (полости перикарда и/или плевральных полостях), выявленное у 62 (81,5 %) из 76 пациентов. У 31 человека (40,7 %) отмечено повышение температуры до субфебрильных цифр. Нарушения ритма (пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий, неустойчивые пароксизмы наджелудочковой и/или желудочковой тахикардии), возникшие в послеоперационном периоде выявлены у 8 (10,5 %) пациентов. Необходимо отметить, что перед операцией 25 (32,9 %) пациентов имели постоянную форму фибрилляции

предсердий, а у 9 (11,8 %) отмечалась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, которая сохранилась и в послеоперационном периоде. Геморрагические осложнения, потребовавшие рестернотомии, зарегистрированы у 6 (7,9 %) пациентов. В связи с развитием полной атриовентрикулярной блокады имплантация постоянного ЭКС потребовалась 4 (5,3 %) пациентам и временного ЭКС — 2 (2,6 %). Госпитальная летальность среди пациентов, включенных в исследование, составила 2,6 % (2 человека). Причинами летального исхода у одной пациентки явилось развитие крупноочагового периперационного инфаркта миокарда, еще одна пациентка умерла во время операции.

Таблица 1. — Виды и частота развития осложнений у пациентов, включенных в исследование, на 12–14-е сут после операции на клапанах сердца

Вид осложнения	Число пациентов, абс., %
Наличие жидкости в серозных полостях (полость перикарда, плевральные полости)	62 (81,5 %)
Лихорадка	31 (40,7 %)
Неспецифическое системное воспаление вследствие торакотомии (НСВ)	25 (32,9 %)
Специфическая воспалительная реакция (повторная ревматическая лихорадка после операции)	25 (32,9 %)
Нарушение ритма	8 (10,5 %)
Нарушение проводимости (полная А–В блокада)	5 (6,6 %)
Геморрагические осложнения	6 (7,9 %)
Периоперационный инфаркт миокарда	1 (1,3 %)
Госпитальная летальность	2 (2,6 %)

Нами также проанализирована частота развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, влияющих на темпы физической реабилитации в группе пациентов, у которых физический аспект реабилитации на этапе пребывания в стационаре реабилитационной клиники включал назначение индивидуализированных физических тренировок на велотренажере. Данную группу лиц составили 26 пациентов, средний возраст $52,3 \pm 3,5$ года, из них мужчин — 12 (46,2 %), средний возраст $49,3 \pm 3,9$ года, женщин — 14 (53,8 %), средний возраст $55,8 \pm 3,1$ года, ($p > 0,05$). Всем пациентам данной группы на 12–14-е сут после операции проводили спировелоэргометрическую пробу (СпироВЭП) [4, 5], при которой определяли мощность достижения анаэробного порога или максимально достигнутую мощность при анаэробном режиме в тех случаях, когда исходно в состоянии покоя диагностировался анаэробный режим. С учетом данных СпироВЭП каждому пациенту назначался курс индивидуализированных физических тренировок на велотренажере. Из 26 пациентов приступить к выполнению велотренировок (через 1–4 дня после выполнения диагностического теста) смогли лишь 12 (46,2 %), т. к. у 14 (53,8 %) были выявлены осложнения, являющиеся противопоказанием к назначению курсовых физических тренировок. (Противопоказания к проведению СпироВЭП и физических тренировок на велотренажере различны).

Виды и частота развития осложнений, влияющих на сроки назначения велотренировок, на 12–14-е сут после хирургической коррекции клапанных пороков сердца представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Виды и частота развития осложнений, влияющих на сроки назначения велотренировок, на 12–14-е сут после хирургической коррекции клапанных пороков сердца

Вид осложнения	Число пациентов, абс., %
Наличие жидкости в полости перикарда и/или плевральных полостях	21 (80,8 %)
Специфическая воспалительная реакция (повторная ревматическая лихорадка после операции)	4 (15,4 %)
Неспецифическое системное воспаление вследствие торакотомии (НСВ)	5 (19,2 %)
Нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий (тахисистолическая форма); частая ЖЭС и/или СВЭС; частые пароксизмы НЖТ и/или СВТ	4 (15,4 %)

Установлено, что спустя 12–14 сут после хирургической коррекции клапанных пороков сердца наиболее частым осложнением, влияющим на сроки назначения программы физической реабилитации, являлось развитие посткардиотомного синдрома, проявляющегося накоплением жидкости в полости перикарда

и/или плевральных полостях. Посткардиотомный синдром диагностирован у 21 (80,8 %) из 26 пациентов. У данной группы лиц количество жидкости в плевральных полостях превышало 200 мл, а в полости перикарда — 100 мл. У 5 (19,2 %) пациентов выявлены лабораторные признаки неспецифического воспаления. Признаки обострения хронической ревматической болезни сердца (специфического воспаления) — повторной ревматической лихорадки (ПРЛ) выявлены у 4 (15,4 %) пациентов. Еще у 4 (15,4 %) имели место резистентные к терапии нарушения ритма сердца.

Развитие неспецифического воспаления и ПРЛ диагностировалось в соответствии с критериями, установленными в ранее выполненной в лаборатории кардиологической реабилитации РНПЦ «Кардиология» теме НИР «Разработать и внедрить метод дифференцированного лечения и реабилитации у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после хирургической коррекции приобретенных пороков» [6]. В соответствии с разработанными критериями развития специфического воспаления — ПРЛ — в настоящей работе следовано увеличение уровня антистрептококковых антител (АСЛ-О) в 1,5 раза в сравнении с дооперационным уровнем при одновременном превышении им верхней границы нормы, а также повышение содержания пресепсина более чем в 1,5 раза в сравнении с исходным показателем одновременно превышением им верхней границы нормы.

Так, если среди пациентов с диагностированной ПРЛ уровень пресепсина до операции составлял $216,23 \pm 87,28$ пг/мл, то на 10-е сут после операции он увеличился более, чем в 4 раза и достиг $938 \pm 116,47$ пг/мл.

У 5 из 26 пациентов на 10–12-е сут после операции выявлен высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), увеличение СОЭ при нормальном уровне пресепсина, что в соответствии с разработанными ранее критериями свидетельствует о наличии неспецифического воспаления. СРБ в дооперационном периоде у этих пациентов составил $9,8 \pm 2,3$ мг/л, а на 10–12-е сут после операции — $68,9 \pm 12,3$ мг/л соответственно. СОЭ в данной подгруппе лиц увеличилась с $26,7 \pm 4,6$ мм/ч перед операцией до $58,4 \pm 9,3$ мм/ч в послеоперационном периоде. Значение же пресепсина у этих пациентов до операции, а также в послеоперационном периоде не превышало верхнюю границу нормы и составило: $169,8 \pm 64,6$ пг/мл до операции и $242 \pm 4,6$ пг/мл на 10–12-е сут после хирургической коррекции пороков клапанов сердца.

Четыре пациента из 26 не смогли осуществлять программу велотренировок из-за наличия у них неконтролируемой тахисистолии желудочков (при постоянной форме фибрилляции предсердий), развившейся у всех 4 пациентов в процессе первой физической тренировки на велотренажере.

Всем пациентам с выявленными осложнениями назначалась соответствующая медикаментозная терапия до полного купирования вышеобозначенных патологических состояний. Продолжительность курса медикаментозной терапии различалась в зависимости от выявленного осложнения.

Для ликвидации признаков посткардиотомного синдрома использовались нестероидные противовоспалительные, антигистаминные, мочегонные средства и при необходимости назначались глюкокортикостероиды. Исчезновение признаков посткардиотомного синдрома, в частности жидкости в плевральных полостях, полости перикарда отмечено в среднем через 8–12 дней.

Пациентам с ПРЛ назначался курс антибактериальной терапии пенициллин-защищенными антибиотиками. Исчезновение критериев ПРЛ на фоне курса антибактериальной терапии произошло через 10–14 дней.

У лиц с явлениями неспецифической воспалительной реакции при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов лабораторные признаки неспецифического воспаления практически исчезли на 12–16-е сут.

Все пациенты данной группы после ликвидации осложнений приступили к выполнению курсовых физических тренировок на этапе пребывания в реабилитационной клинике, которые были продолжены в амбулаторных условиях.

Заключение. Спустя 12–14 дней после хирургической коррекции клапанных пороков сердца у пациентов с ХРБС на темпы физической реабилитации оказывают влияние такие осложнения, как развитие посткардиотомного синдрома, неспецифической и специфической воспалительных реакций, а также неконтролируемые нарушения ритма.

В соответствии с полученными данными сроки назначения курсовых индивидуализированных физических тренировок на велотренажере смещаются:

- при наличии жидкости в серозных полостях (полость перикарда, плевральные полости) на 8–12 дней;
- при сохранении лабораторных признаков НСВ на 12–16 дней;
- при развитии ПРЛ на 10–14 дней.

Пациентам, имеющим тахисистолическую форму фибрилляции предсердий, назначение велотренировок противопоказано.

Литература

1. Белов, Б. С. Острая ревматическая лихорадка: современное состояние проблемы // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 6. — С. 418–421.
2. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) / A. Vahanian [et al.] // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 2451–2496.
3. Реабилитация больных кардиологического и кардиохирургического профиля («кардиологическая» реабилитация): национальные рекомендации / С. Г. Суджаева [и др.]. — Минск : «Профессиональные издания», 2010. — 236 с.
4. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. — М. : «Медпресс», 2002. — 273 с.
5. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / A. Mezzani [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabilitation. — 2009. — Vol. 16, № 3. — P. 249–267.
6. Диагностика повторной ревматической лихорадки у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после хирургической коррекции клапанных пороков / С. Г. Суджаева [и др.] // I Междунар. Минский мед. форум. Республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. «10-я школа практического кардиолога», Минск, 5–6 нояб. 2015 г. : сб. науч. тр. — Минск, 2015. — С. 195–199.

COMPLICATIONS AFTER SURGICAL CORRECTION OF VALVE DEFECTS AFFECTING RATES OF PHYSICAL REHABILITATION IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

Gubich T., Sudzhaeva S., Kazaeva N., Karnialiuk A.

State Institution “Republican Scientific & Practical Center “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus

The long existence of cardiac pathology in patients with chronic rheumatic heart disease leads to dystrophic and cardiosclerotic changes in the myocardium, changes in the blood vessels of the small and large circles of blood circulation, the development of chronic heart failure. A set of measures should be aimed at eliminating these disorders, mobilizing reserves and maintaining an optimal level of functioning of the cardiovascular system, which form the program for the rehabilitation of cardiac surgical patients. At the same time, there is practically no information in the literature on the frequency and types of complications that occur in the early postoperative period, which affect the start dates, the duration and intensity of the physical rehabilitation program in this category of patients.

Keywords: chronic rheumatic heart disease, complications of the early postoperative period, post-cardiotomy syndrome, non-specific inflammation, rheumatic fever.

Поступила 27.06.2018

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОКОККОВОГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

Манкевич Р. Н.¹, Гладкая О. С.¹, Кудин А. П.², Клюйко Н. Л.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Основным возбудителем острых средних отитов у детей является пневмококк. В статье приведены результаты анализа чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам изолятов *Streptococcus Pneumoniae*. Наибольшая устойчивость изолятов (80–87 %) наблюдалась к макролидам, 13–15 % изолятов были нечувствительны к аминопенициллинам и только 3–5 % — к группе цефалоспоринов. К ванкомицину, меропенему и левофлоксацину все выделенные изоляты были чувствительны в 100 % случаев. Также проанализировано этиотропное лечение 116 детей разного возраста с пневмококковым отитом, показана эффективность назначения цефтриаксона в дозе не менее 70 мг/кг/сут.

Ключевые слова: пневмококк, антибиотикорезистентность, отит, дети.

Введение. Отит — острое или хроническое воспаление в различных отделах уха (наружном, среднем, внутреннем), которое возникает в любом возрасте, но чаще всего у детей. Около 75–95 % малышей в возрасте до 6 лет хотя бы раз перенесли острый средний отит. Это связано с анатомическими особенностями строения уха в детском возрасте (слуховой трубы, слизистой оболочки среднего уха), иногда с неправильными гигиеническими мероприятиями.

Воспаление среднего уха при инфекционных болезнях редко бывает первичным, чаще оно является осложнением воспалительного процесса в верхних дыхательных путях и протекает по типу острого ката-

рального отита, евстахиита или в виде гнойного среднего отита. Возможны средние отиты как бактериальной, так и вирусной природы. Наиболее частыми возбудителями средних отитов являются кокки (пневмококки, стафилококки), гемофильные палочки, а также другие патогенные и условно-патогенные бактерии (родов моракселла, ацинетобактер, клебсиелла, синегнойная палочка), активизирующиеся при вирусном или бактериальном воспалении слизистой оболочки носа. У детей в возрасте до 3 лет в 68 % случаев основным патогенном, вызывающим отиты, является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) [1].

В последние годы проблема резистентности пневмококков к антибактериальным лекарственным средствам (АБС) приобретает все большую актуальность. Рост резистентности *S. pneumoniae* отмечен во многих странах. По данным российских исследователей, β -лактамы антибиотики сохраняют высокую активность *in vitro* в отношении пневмококков: нечувствительность (частота умеренно резистентных и резистентных штаммов) к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату составляет лишь 0,5 %, к цефотаксиму и цефепиму — 2 %, к пенициллину — 9 %. Устойчивость к макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину, мидекамицина ацетату, спирамицину) составляет от 2 до 6 %. Хлорамфеникол, клиндамицин и рифампицин также сохраняют относительно высокую активность: нечувствительные штаммы составляют 5, 2 и 1 % соответственно. Не выявлено резистентности к левофлоксацину и ванкомицину, самый высокий процент нечувствительных штаммов (27 и 33 % соответственно) отмечен к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Полирезистентность у пневмококков (устойчивость к 3 и более классам препаратов) встречается в 8 % случаев [2].

Аналогичные данные были получены и американскими исследователями. Отмечалось значительное увеличение резистентности изолятов *S. pneumoniae* к амоксициллину/клавуланату (18,9 %), пенициллину (14,8 %) и цефтриаксону (11,7 %), в то время как фторхинолоны и цефтаролин демонстрировали высокий уровень активности, как и линезолид, тигециклин и ванкомицин (100,0 %) [3, 4]. От 20 до 40 % изолятов *S. pneumoniae* оказались устойчивы к макролидам, а около 22 % изолятов нечувствительны к клиндамицину [5].

Большинство исследований, проведенных в Африке, показало высокий уровень восприимчивости *S. pneumoniae* к макролидам [6], тогда как в большинстве китайских исследований сообщалось, наоборот, о высоком уровне резистентности изолятов *S. pneumoniae* к пенициллину (46–100 %) и антибиотикам группы макролидов (до 88 %) [7].

Некорректный выбор практическим врачом антибиотика для лечения *S. pneumoniae* увеличивает риск неблагоприятного исхода заболевания, приводя к неполной ликвидации бактерий, росту устойчивых штаммов и, возникающим в результате этого осложнениям. Большинство лечебных протоколов рекомендует использовать эмпирическую антибиотикотерапию широкого спектра действия для лечения острых бактериальных отитов с учетом этиологических патогенов, вероятности участия пневмококков и тенденций устойчивости их к антимикробным лекарственным средствам в данном регионе.

Цель работы — оценка чувствительности пневмококка к АБС и эффективности лечения пневмококкового отита у детей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 116 медицинских карт стационарного пациента детей с диагнозом «острый отит», находившихся на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» (ГДИКБ) г. Минска (главный врач М. В. Соколова) в 2017 г. Верификация диагноза осуществлялась по результатам бактериологического исследования отделяемого из наружного слухового прохода уха. Чувствительность выделенных 354 изолятов пневмококка определяли с использованием аппаратов для автоматического учета антибиотикочувствительности (Vitek и АТВ Expression (стрип rapid АТВ™ Е4) фирмы «Биомерье», Франция) к следующим группам АБС: макролидам (эритромицину, кларитромицину, азитромицину), аминопенициллинам (амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, пенициллину), цефалоспорином (цефтриаксону, цефотаксиму, цефуросиму), линкозамидам (линкомицину, клиндамицину), тетрациклину, меропенему, ванкомицину и левофлоксацину.

Статистическую обработку полученных результатов проводили традиционными методами математической статистики с использованием стандартного программного обеспечения для IBM PC.

Все дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошел 31 ребенок в возрасте 0–12 мес. (средний возраст — $7,1 \pm 0,46$ мес.), из них 17 мальчиков (55 %) и 14 девочек (45 %); 2-ю группу составили 85 детей в возрасте от 12 мес. до 7 лет (средний возраст $2,9 \pm 0,17$ года), из них 54 мальчика (63 %) и 31 девочка (36 %), $p > 0,001$.

Результаты и их обсуждение. За 2017 г. обратилось 116 пациентов с диагнозом «острый отит» в возрасте до 7 лет, у которых при бактериологическом исследовании был выделен *Streptococcus pneumoniae*.

При поступлении среди детей 1-й группы с отитом были госпитализированы только 25,5 %, остальные — с другой патологией (ОРИ, ринофарингиты, пневмонии), а среди детей 2-й группы — 17,5 % с отитом, а остальные — с заболеваниями дыхательной и пищеварительной системы. Большинство детей обеих групп было направлено врачами детских поликлиник (58 и 53 % соответственно).

Основными клиническими проявлениями до постановки диагноза отита у детей были повышение температуры тела, ринит и кашель.

Повышение температуры тела отмечалось у большинства (82 %) детей. Так, в 1-й группе температурная реакция была выявлена у 28 человек (90,3 %) в пределах фебрильных цифр ($38,2 \pm 0,95$ °С), в то время как во 2-й группе она отмечалась несколько реже (78,8 %) и была субфебрильной ($37,44 \pm 1,24$ °С, $p < 0,01$).

Ринит также наблюдался почти у всех пациентов обеих групп: в 93,5 % случаев в 1-й группе (29 детей) и 91,8 % случаев — во 2-й группе (78 пациентов). Длительность ринита до постановки диагноза отита составила в 1-й группе $3,91 \pm 1,84$ дня, во 2-й — $6,02 \pm 2,5$ дня ($p = 0,01$). Кашель чаще имел место у пациентов 2-й группы (81,2 %) по сравнению с 1-й (67,7 %).

При оценке гемограммы у пациентов обеих групп отмечался лейкоцитоз ($14,62 \pm 6,75$ и $10,02 \pm 6,0 \times 10^9$ /л соответственно) и повышение СОЭ ($17,59 \pm 6,16$ и $13,5 \pm 9,2$ мм/ч соответственно). Достоверных различий по показателям гемограммы не получено ($p > 0,05$), хотя у детей 1-й группы они были выше.

Диагноз отита устанавливался после консультации ЛОР-врача в среднем на $1,9 \pm 0,2$ сут. При этом большинство (71 %) детей 1-й группы нуждалось в парацентезе, в то время как только половине (54 %) пациентов 2-й группы была выполнена данная процедура.

При оценке бактериологического исследования отделяемого из слухового прохода *Streptococcus pneumoniae* у большинства (72 %) детей обеих групп выделялся в ассоциации с другими бактериальными агентами (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida*, *Haemophilus influenzae*), степень обсемененности которыми была невысокой ($1,2 \pm 0,2$ КОЕ/мл). Достоверно чаще вместе с пневмококком выделялся золотистый стафилококк у детей 1-й группы (30 % случаев) в сравнении с пациентами 2-й группы (21 % случаев, $p < 0,05$). Средняя степень обсемененности пневмококком в 1-й группе составила $2,8 \pm 1,02$ КОЕ/мл, в то время как в старшей группе она была достоверно выше ($3,45 \pm 1,12$ КОЕ/мл), $p < 0,01$.

Оценка чувствительности пневмококка к АБС представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Резистентность изолятов *Streptococcus pneumoniae* к АБС

АБС	Количество изолятов	Резистентность, %
Азитромицин	166	87
Кларитромицин	73	80,8
Эритромицин	28	87,5
Линкомицин	144	71,5
Клиндамицин	25	68
Тетрациклин	16	56
Амоксициллин	12	16
Амоксициллин/клавуланат	126	12,7
Пенициллин	14	7,9
Цефотаксим	123	4,9
Цефутоксим	61	3,3
Цефтриаксон	162	2,5
Ванкомицин	143	0
Меропенем	17	0
Левифлоксацин	121	0

Как видно из таблицы, наибольшая резистентность отмечалась к АБС группы макролидов (азитромицин — 87 %, кларитромицин — 81 %, эритромицин — 88 %), группы линкозамидов (линкомицин — 72 %, клиндамицин — 68 %) и тетрациклину — 56 %. В то же время к ванкомицину, меропенему и левифлоксацину пневмококк сохранил 100 % чувствительность. Надо отметить, что к наиболее часто используемым у детей в лечении заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, АБС из группы аминопенициллинов и цефалоспоринов пневмококк сохраняет высокую восприимчивость, хотя появляются резистентные штаммы. Так, резистентность пневмококка к амоксициллину наблюдалась у 16 % изолятов, амоксициллину/клавуланату — у 13 % изолятов, пенициллину — только у 8 % изолятов. Среди выделенных изолятов *Streptococcus pneumoniae* резистентные к цефотаксиму встречались в 5 % случаев, цефутоксиму — у 3 % и еще реже к цефтриаксону — у 2,5 %.

Оценивая восприимчивость изолятов пневмококка у обследуемых детей к АБС, используемым в лечении отита, выявлена та же высокая устойчивость *Streptococcus pneumoniae* к макролидам при хорошем уровне чувствительности к цефалоспорином (таблица 2). Достоверных различий между изолятами, полученными от пациентов разных групп, не обнаружено, хотя отмечается тенденция к росту резистентности среди пациентов 2-й группы.

Таблица 2. — Резистентность изолятов *Streptococcus pneumoniae* к АБС у детей с отитами

АБС	Всего (354 изолята)	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 85)
Азитромицин	87 %	68,7 %	74,6 %
Кларитромицин	80,8 %	76,6 %	82,9 %
Эритромицин	87,5 %	78,4 %	84,1 %
Амоксициллин	16 %	13,7 %	17,1 %
Амоксициллин/клавуланат	12,7 %	12,9 %	13,2 %
Цефотаксим	4,9 %	4,9 %	5,9 %
Цефуросим	3,3 %	3,9 %	4,1 %
Цефтриаксон	2,5 %	2,5 %	3,4 %

Пациенты обеих групп в основном получали цефтриаксон (45 %), реже — амоксициллин/клавуланат или амоксициллин (34 %) и АБС группы макролидов (21 %). В большинстве случаев (72 %) после получения результатов бактериологического исследования макролиды заменялись на цефалоспорины и защищенные амоксициллины.

Средняя суточная доза амоксициллина (амоксициллин/клавуланат по амоксициллину) у всех обследованных составила 50,7±3,01 мг/кг/сут в течение 6,4±0,49 дня цефтриаксона — 66,6±2,47 мг/кг/сут в течение 5,6±0,41 дня. При назначении цефтриаксона в дозе более 70 мг/кг/сут (73,13±2,3 мг/кг/сут) лечение пневмококкового отита сокращалось до 4,65±0,39 дня (p<0,01).

Выводы:

1. Основным возбудителем отита у детей является *Streptococcus pneumoniae*, причем у трети детей первого года жизни в ассоциации со *Staphylococcus aureus*. Степень обсемененности пневмококком достоверно выше у более старших пациентов, чем у детей первого года жизни (p<0,05).

2. *Streptococcus pneumoniae* сохраняет высокую чувствительность к ванкомицину, меропенему и левофлоксацину. Увеличивается количество резистентных штаммов пневмококка к цефалоспорином и аминопенициллинам. Использование макролидов, линкозамидов и тетрациклинов в лечении пневмококковых инфекций, в т. ч. отитов, нецелесообразно, т. к. большинство изолятов пневмококка к ним резистентно.

3. Назначение цефтриаксона для успешной терапии пневмококкового отита требуется в дозе не менее 70 мг/кг/сут.

Литература

1. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России / С. В. Сидоренко [и др.] // *Вопр. соврем. педиатрии*. — 2010. — Т. 9, № 1. — С. 54–61.
2. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации / Р. С. Козлов [и др.] // *Клин. микробиология и антимикроб. терапия*. — 2011. — Т. 13, № 2. — С. 177–187.
3. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective / L. Kim [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2016. — Vol. 29, № 3. — P. 525–552.
4. *In Vitro* Activities of Ceftaroline and Comparators against *Streptococcus pneumoniae* Isolates from U.S. Hospitals: Results from Seven Years of the AWARE Surveillance Program (2010 to 2016) / M. A. Pfaller // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2018. — Vol. 62, № 2. — P. 1555–17.
5. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications / R. Cheraud [et al.] // *Am. J. Ther.* — 2017. — Vol. 24, № 3. — P. 361–369.
6. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections in Asia: report from the Community-Acquired Respiratory Tract Infection Pathogen Surveillance (CARTIPS) study, 2009–2010 / H. Wang [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2011. — Vol. 38, № 5. — P. 376–83.
7. Susceptibility of bacterial isolates from community-acquired infections in sub-Saharan Africa and Asia to macrolide antibiotics / Y. Lubell // *Trop. Med. Int. Health.* — 2011. — Vol. 16, № 10. — P. 1192–1205.

ANTIBACTERIAL THERAPY FEATURES OF PNEUMOCOCCAL OTITIS IN CHILDREN

Mankevich R. N.¹, Gladkaya O. S.¹, Kudzyn A. P.², Kluyko N. L.²

¹Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

²Institution of Health “Municipal Children’s Infectious Clinical Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

The main causative agent of Acute Otitis Media in children is *Streptococcus pneumoniae*. The article presents the results of the analysis of sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* isolates to antibacterial drugs from

children with Acute Otitis Media. We documented the high prevalence among clinical isolates of resistance to macrolides (80–85 %); 13–15 % of isolates were resistant to aminopenicillins and only 3–5 % of isolates were resistant to cephalosporins. Vancomycin, meropenem and levofloxacin exhibited high levels of potency (100 %). An analysis of the etiologic treatment of 116 children of different ages with Acute Otitis Media was conducted and the effectiveness of administering an optimal dose of ceftriaxone (min 70 mg/kg/day) was also shown.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, antibiotic resistance, Acute Otitis Media, children.

Поступила 09.07.2018

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕЖИВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ТРЕВОГИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИМИ ПАЦИЕНТАМИ И ПАЦИЕНТАМИ, У КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЮТ ХРОНИЧЕСКИЕ СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Полякова Е. О., Лемешевский И. А.

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

На основе анализа проблемы состояний тревоги в условиях стационара было проведено эмпирическое исследование особенностей состояния тревоги у пациентов с АГ и пациентов, у которых отсутствуют хронические соматические заболевания и заболевания нервной системы; определена разница в выраженности ситуационной и личностной тревоги у данной категории пациентов.

Ключевые слова: ситуационная тревога, личностная тревога, болезни системы кровообращения.

Введение. Ведущей причиной смерти в мире являются именно сердечно-сосудистые заболевания, т. е. болезни сердца и кровеносных сосудов, которые приводят к инфарктам и инсультам [1]. Сердечно-сосудистая система является одной из наиболее чутко реагирующих на подобное влияние, что в итоге делает болезни сердца среди трудоспособного населения самым частым неинфекционным заболеванием [2]. Как сообщает пресс-служба Минздрава, состояние здоровья населения Беларуси за последние 100 лет улучшилось, на что указывает увеличение ожидаемой продолжительности жизни при рождении, и с XIX в. она возросла вдвое. При этом в целом по Беларуси число умерших в трудоспособном возрасте по причине инсульта уменьшилось на 4,1 %. Однако количество инсультов со смертельным исходом по-прежнему значительное, поэтому болезни системы кровообращения сегодня являются одной из самых актуальных проблем научной медицины и практического здравоохранения Беларуси [3]. Важно учитывать, что, как правило, при любом заболевании пациент испытывает тревогу, которая влияет на психологическое состояние и может отягощать течение соматического заболевания [4]. Ввиду вышесказанного актуальным является рассмотрение состояния тревоги вообще, а также особенностей переживания данного состояния кардиологическими пациентами в условиях стационара.

Цель работы — выявление особенностей состояния тревоги у пациентов с АГ и пациентов без хронических соматических заболеваний и заболеваний нервной системы в условиях стационара.

Материалы и методы. Для достижения исследовательской цели и реализации задач эмпирического исследования были использованы: 1) общенаучные методы теоретического анализа (обобщение, абстрагирование, систематизация и др.); 2) методики, использование которых в клинической практике показало высокую эффективность при скрининговых и предварительных обследованиях: а) для оценки тревожности как свойства психики и состояния пациента [5] — шкала личностной и реактивной тревоги Ч. Д. Спилбергера (адаптация Ю. Л. Ханина); шкала тревоги Дж. Тейлора (адаптация Норакидзе); б) для диагностики депрессивных состояний — опросник А. Т. Бека [6]; в) для психологической диагностики отношения к болезни — методика института им. В. М. Бехтерева ТОБОЛ (Вассерман Л. И., Вукс А. Я., Иовлев Б. В., Карпова Э. Б.) [7]; 3) методы статистической обработки эмпирической информации: а) различия результатов определялись с помощью U-критерия Манна–Уитни; б) внутригрупповые связи получены с помощью коэффициента корреляции Спирмена [8].

Было проведено одномоментное бесповторное выборочное исследование (психометрический скрининг) [9]. В исследовании приняли участие пациенты, у которых присутствует артериальная гипертензия (АГ) и пациенты, у которых отсутствуют хронические соматические заболевания и заболевания нервной системы (всего 35 человек).

Согласно данным, в общей выборке и соответственно по группам: большинство пациентов составили мужчины ($M_n = 20$ и $J_n = 15$), при этом достоверных различий по гендерному фактору нет ($p < 0,05$); средний возраст всех участвующих в скрининге составил $47,2 \pm 3,7$ года ($p > 0,05$); достоверных различий в возрасте всех обследованных женщин ($47,2 \pm 4,3$ года) и мужчин ($48,1 \pm 3,5$ года) не было ($p > 0,05$).

Верификация диагноза проводилась в соответствии с диагностическими критериями и критериями риска АГ в Республике Беларусь [10]. В экспериментальную группу (группа с артериальной гипертензией): вошли 20 пациентов, из них 8 женщин (средний возраст $46,5 \pm 3,3$ года) и 12 мужчин (средний возраст $47,5 \pm 4,2$ года). Все пациенты имели диагноз «эссенциальная гипертензия». Диагноз верифицировался двукратным измерением артериального давления (АД) методом Короткова, а также при сборе анамнеза и анализе медицинской документации с целью выявления строгого соответствия АД критериям АГ. Выявлено, что у двух мужчин имело место АГ I степени, у шести — АГ II степени, а у четырех — АГ III степени; у четырех женщин выявлена АГ I степени; у двоих — АГ II степени; у двоих — АГ III степени. Очевидно, имеет место разница в стадии заболевания по степени АГ: у мужчин преобладает АГ II степени, далее АГ III степени, АГ I степени находится на третьем месте. У женщин преобладает АГ I степени, более легкая форма, а АГ II и III степени женщины страдают поровну.

В группу контроля испытуемых включены пациенты терапевтических отделений, у которых отсутствуют хронические соматические заболевания и заболевания нервной системы (15 пациентов: 6 женщин и 9 мужчин).

По результатам психологической диагностики отношения к болезни (методика института им. В. М. Бехтерева ТОБОЛ) у пациентов с артериальной гипертензией и без нее выявили, что в группе контроля большой процент (43 % из исследуемых — чуть менее половины от общего числа опрошенных) относятся к профилю «тревожный», в то же время среди лиц с артериальной гипертензией число таких пациентов составило 40 % (разница всего 3 %). Возможно, отсутствие значимых различий можно объяснить тем, что пациенты группы контроля испытывают высокий уровень реактивной (ситуационной) тревоги, напрямую связанной с возможными медицинскими манипуляциями, что вызывает опасения за здоровье и жизнь. При этом нахождение в больнице является подтверждением для самих пациентов того, что болезнь на некоторое время вышла из-под контроля, и это потребовало вмешательства врачей и нарушило психоэмоциональное состояние обследуемых. Среди пациентов с артериальной гипертензией можно говорить о преобладании трех профилей отношения к болезни: «эргопатическом», «тревожном» и «смешанном». К «эргопатическому» и «смешанному» профилям относятся 20 и 27 % испытуемых соответственно, что в общем составляет 46,72 %, тогда как к «тревожному» профилю — 40 %. Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что среди страдающих артериальной гипертензией число пациентов, испытывающих серьезные опасения относительно своего здоровья, незначительно отличается от группы контроля, несмотря на хронический характер течения их болезни. Как мы полагаем, это обусловлено в группе с АГ тем, что неудобства, причиняемые болезнью, носят эпизодический характер, и в случае необходимости симптомы ее проявления могут быть снижены с помощью фармацевтических препаратов, тем самым вызывая более спокойное отношение к существующему заболеванию. К «диффузному» типу в обеих группах относится среди группы контроля 4 % пациентов, с артериальной гипертензией — 6,71 %. «Гармоничный» тип — 10 % группы контроля и 6,61 % — страдающих артериальной гипертензией. На основании полученных данных можно говорить о том, что среди пациентов с АГ вне зависимости от стадии заболевания число в профиле «гармоничных», т. е. адекватно воспринимающих свое заболевание, крайне мало. Подобная ситуация складывается и в профиле «диффузный», среди тех пациентов с АГ, кто видит причину своей болезни в других людях и всячески спекулирует на своем недуге, тогда как большинство пациентов группы контроля относится к «эргопатическому», «тревожному» и «смешанному» типу отношения к болезни.

Результаты психологической диагностики депрессивных состояний А. Бека позволяют констатировать, что в группах отсутствуют испытуемые, не имеющие депрессивных симптомов. Как мы полагаем, данное явление закономерно и объясняется самим фактом пребывания в стационаре, что, безусловно, оказывает отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов. Степень выраженности «легкой депрессии» составляет 10 % у пациентов группы контроля и 6 % у лиц с артериальной гипертензией. Считаю необходимым обратить внимание на то, что к категории «умеренной депрессии» среди группы контроля относится всего 27 %, тогда как среди пациентов с артериальной гипертензией — 40 %. В то же время «выраженная депрессия» среди контрольных пациентов по результатам диагностики выявлена у 47 % человек, а среди страдающих артериальной гипертензией — у 37 %. Обнаружено равное число пациентов — 16 % в группе контроля и 16 % среди страдающих артериальной гипертензией с «тяжелой депрессией». Полагаем, что данные результаты могут быть свидетельством того, что изменение привычного ритма жизни, работы, отсутствие рядом родных и близких людей совместно с предстоящим или протекающим лечением в стационаре вызывает ухудшение психоэмоционального фона пациентов и способствует развитию депрессивных состояний.

Нами получены результаты анализа данных (опросник Ч. Д. Спилбергера — Ю. Л. Ханина). При изучении выраженности типов тревожности были вычислены средние баллы по каждому типу тревожности; группы существенно различались по обоим видам тревожности. Результаты демонстрируют особенности

переживания тревоги, которые обнаружались в процессе самооценки состояния реактивной (ситуационной) тревожности. В группе контроля только 5,02 % лиц оценили свое состояние на уровне «низкой тревожности», среди пациентов с артериальной гипертензией — 30 %. Уровень «умеренной тревожности» определили для себя 36,89 % в группе контроля и 42,99 % пациентов с гипертонией. Как можно заметить, эти два уровня практически полностью совпадают у двух групп пациентов. Результаты дают право говорить о том, что вне зависимости от типа заболевания реактивная тревожность переживается пациентами с незначительной разницей только на «умеренном» уровне и не позволяют выявить значимого различия. Уровень «высокой» тревожности у группы контроля составляет 60 %, что на 33 % выше, чем у страдающих артериальной гипертензией. Полагаем, что подобный результат может быть прямым следствием пребывания в больнице, различных медицинских манипуляций, оказывающих влияние на общее психоэмоциональное состояние пациента. В группе контроля «высокая» личностная тревожность оказалась характерна для 25 % пациентов, тогда как для лиц с артериальной гипертензией она достигла 66 % соответственно. «Умеренная» личностная тревожность в группе контроля и у страдающих гипертонией составила 25 и 27 % соответственно. Ситуация с практически диаметрально противоположными результатами по итогам исследования сложилась с «низкой» личностной тревожностью: для группы контроля 50 % против 7 % среди пациентов с артериальной гипертензией. Полагаем, что данный результат исследования является подтверждением того, что одной из особенностей переживания тревоги кардиологических пациентов является более высокий уровень личностной тревожности. Для того чтобы исследовать значимость полученных результатов среди двух групп пациентов, использован метод математической статистики (U-критерий Манна–Уитни). Ситуация психологического тестирования, которое предполагает рефлекссию собственного состояния и ретрофлексивную оценку последнего периода жизни, вызывает в группе контроля более выраженную реактивную тревогу, чем у пациентов с артериальной гипертензией ($U = 232$; $p = 0,001$). В то же время личностная тревожность более свойственна пациентам с артериальной гипертензией ($U = 724,5$; $p = 0,001$). В группе контроля выше значения анозогностического типа (З) ($U = 241,5$; $p = 0,002$) и невротического типа (Н) ($U = 311,5$; $p = 0,039$). Эти пациенты склонны к отрицанию серьезности симптомов, невротическим реакциям астенического типа (жалобам, приступам хандры, тревоги). Ситуация анализируемого периода жизни вызывает у лиц группы контроля более выраженную реактивную тревогу, чем у пациентов с артериальной гипертензией ($U = 232$; $p = 0,001$). В то же время личностная тревожность более свойственна страдающим артериальной гипертензией ($U = 724,5$; $p = 0,001$).

Заключение. Анализ результатов экспериментального исследования позволяет сделать следующие выводы:

1. В результате применения методики диагностики отношения к болезни ТОБОЛ можно говорить о том, что среди кардиологических пациентов преобладает «эргопатический», «тревожный» и «смешанный» типы отношения к болезни. Это возможно объяснить тем, что страдающие АГ и не имеющие АГ по-разному воспринимают свою болезнь. Для пациентов с АГ — это доминирующая часть жизни, требующая много сил и времени.

2. Результаты измерения уровня депрессивных состояний А. Бека демонстрируют, что среди кардиологических пациентов вне зависимости от стадии болезни отсутствуют испытуемые, не имеющие депрессивных симптомов, при этом уровень депрессии у них выше, чем в группе контроля.

3. Результаты исследования самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивной тревожности как состояния) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека) Ч. Д. Спилбергера — Ю. Л. Ханина дали возможность установить:

а) вне зависимости от стадии заболевания реактивная тревожность переживается пациентами с АГ одинаково, значимое различие не выявлено;

б) у всех кардиологических пациентов уровень личностной тревоги концентрируется в области высокого и очень высокого уровня вне зависимости от стадии АГ;

в) у лиц группы контроля выявлен высокий уровень реактивной тревоги в сравнении со страдающими артериальной гипертензией, находящимися на консервативном лечении ($U = 232$; $p = 0,001$).

Полагаем, что на переживание тревоги в группе контроля сильное влияние оказывает наличие возможных осложнений, которые, без сомнения, накладывают свой отпечаток на любого человека, вне зависимости от личных особенностей;

г) в то же время личностная тревожность свойственна пациентам с артериальной гипертензией ($U = 724,5$; $p = 0,001$). Исходя из этого можно говорить о том, что среди пациентов с артериальной гипертензией преобладают люди с «высоким» уровнем личностной тревожности, тогда как у пациентов других отделений уровень личностной тревожности находится на «низком» или «умеренном» уровне. Об этом свидетельствует наличие значимых различий у пациентов в отношении к заболеванию, выраженности депрессивных состояний и уровня тревожности, что подтверждается методами математической статистики.

Таким образом, основным фактором риска для страдающих артериальной гипертензией является их общая тревожность, постоянное чувство опасности, а для пациентов группы контроля больший риск представляют реакции в конкретных ситуациях. Иными словами, пациенты группы контроля могут казаться спокойнее, чем страдающие артериальной гипертензией, но при появлении реактивной тревоги им следует просто обратить внимание на свое состояние. Страдающие артериальной гипертензией не столь реактивны, но склонны к постоянному беспокойству, что является дополнительным фактором риска для их здоровья. Также необходимо отметить, что для пациентов с артериальной гипертензией усиление чувства личностной тревоги является усугубляющим фактором, который может осложнять диагностику, течение болезни и как следствие, снижать эффективность лечения.

Литература

1. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2015 г. Целевые ориентиры и более широкая перспектива – новые рубежи в работе с фактическими данными / ЕРБ ВОЗ. — Копенгаген, 2015. — 157 с.
2. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьба с ними. — Женева : ВОЗ, 2013. — 155 с.
3. Лихачев, С. А. Минздрав озвучил основные причины смертности минчан / С. А. Лихачев. — Режим доступа : <https://health.ej.by/avtoritetno/2018/02/16/minzdrav-ozvuchil-osnovnye-prichiny-smertnosti-minchan.html>.
4. Особенности распространенности психогенных факторов риска среди больных артериальной гипертензией различных степеней по критериям доказательной медицины / Б. Б. Фишман [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — Т. 10, № 2. — С. 184–189.
5. Малкина-Пых, И. Г. Психосоматика: Новейший справочник / И. Г. Малкина-Пых. — М. : ЭКСМО ; СПб., 2003. — С. 55–58, 96–98.
6. Малкина-Пых, И. Г. Психосоматика: Новейший справочник / И. Г. Малкина-Пых. — М. : ЭКСМО ; СПб., 2003. — С. 51–54.
7. Психологическая диагностика отношения к болезни (ТОБОЛ) : метод. пособие / Л. И. Вассерман [и др.] ; С.-Петербург. науч.-исслед. психоневролог. ин-т им. В. И. Бехтерева, 2005. — 33 с.
8. Назначение и автоматический расчет U-критерия Манна–Уитни <https://www.psychol-ok.ru/statistics/mann-whitney/>.
9. Скрининг как способ оптимизации психолого-психотерапевтической помощи пациентам кардиологического стационара до и после кардиохирургического вмешательства / А. А. Великанов [и др.] // Трансляционная медицина. — 2014. — № 1. — С. 67–72.
10. Об утверждении некоторых клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения : постановление Минстерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июня 2017 г. № 59. — Режим доступа : http://www.pravo.by/upload/docs/op/W21732103p_1497992400.pdf.

PECULIARITIES OF EXPERIENCE OF THE STATE OF ANXIETY BY CARDIOLOGICAL PATIENTS AND PATIENTS THAT HAVE NO CHRONIC SOMATIC DISEASES AND DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

Polyakova E. O., Lemeschewskij I. A.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Based on the analysis of the problem of anxiety states in the hospital, an empirical study was conducted of the features of the anxiety state in patients with hypertension and patients who lack chronic somatic diseases and diseases of the nervous system; determined the difference in the severity of situational and personal anxiety in this category of patients.

Keywords: situational anxiety, personal anxiety, circulatory system diseases.

Поступила 10.07.2018

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ДАННЫХ ЖАЛОБ И АНАМНЕЗА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ БРУКСИЗМА

Долин В. И.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь,

Реферат. Доступные для большой популяции способы диагностики бруксизма, такие как сбор жалоб, анамнеза и стоматологическое обследование, имеют определенные недостатки, связанные с субъективностью данных, возможной недо- или переоценкой состояния, а клинические признаки могут иметь множество причин развития и нуждаются в дифференциальной диагностике. Таким образом, эти методики диагностики требуют дальнейшего совершенствования и исследования.

Ключевые слова: бруксизм, диагностика, жалобы, анамнез, стоматологическое обследование.

Введение. Наиболее часто для диагностики бруксизма используются данные жалоб, анамнеза, результаты клинического обследования и дополнительных методов исследования: электромиография жевательных мышц или полисомнография. Все указанные методы имеют свои преимущества и недостатки. Использование дополнительных методов диагностики, например, электромиографии жевательных мышц, полисомнографии, внутриротовых устройств диагностики сопряжено с финансовыми расходами, трудностью некоторых исследований, сложностью массового применения [1].

Для сбора жалоб и анамнеза в отношении бруксизма, как правило, используют специальные карты или опросники, в которых отражены возможные жалобы, непосредственно или косвенно указывающие на наличие бруксизма. Создание опросников обусловлено низкой частотой представления скрежетания или сжатия зубов в качестве основной жалобы и неосознанностью бруксизма сна и частичным осознанием бруксизма бодрствования. Сбор специфических данных анамнеза ориентирован на выявление длительности и тяжести течения бруксизма и определение возможных этиологических факторов.

Некоторые специалисты предлагают руководства по диагностике бруксизма сна, основанные на данных жалоб, анамнеза и клинического обследования. В качестве важных диагностических признаков отмечают: жалобы со стороны пациента или членов его семьи на скрежетание или постукивание зубами ночью; чувство боли, усталости, дискомфорта в челюстно-лицевой области и напряжение мышц; повышенную чувствительность зубов на термические раздражители; патологические звуки и ограничение подвижности височно-нижнечелюстного сустава; гипертрофию височных и жевательных мышц при пальпации; повышенное стирание зубов; отпечатки от зубов на языке. Часто рекомендуют дополнительные исследования для уточнения диагноза [2].

В соответствии с Международной классификацией нарушений сна был разработан диагностический критерий бруксизма сна, который можно использовать при стоматологическом обследовании при отсутствии дополнительных методов диагностики. Основным условием выполнения критерия является жалоба пациента на скрежетание зубами или сжатие зубов в ночное время. При выполнении первого требования для постановки диагноза необходимо выявить как минимум один из следующих клинических признаков:

- повышенное стирание зубов;
- дискомфорт, усталость или боль в области жевательных мышц или блокирование нижней челюсти, определяемое после пробуждения по утрам;
- гипертрофия собственно жевательных мышц при максимальном произвольном сжатии зубов.

При этом выявленная активность мышц не должна быть связана с другими нарушениями сна, неврологическими или общесоматическими заболеваниями, а также применением лекарственных средств или стимулирующих веществ [3–5].

В настоящее время рекомендуется использовать диагностическую систему оценки бруксизма, согласно которой выделяют три уровня точности постановки диагноза: «вероятный», «предполагаемый» и «определенный» [6].

«Вероятный» уровень основан на данных жалоб и анамнеза пациента. Для достижения «предполагаемого» уровня точности необходимо также учитывать данные клинического обследования. Наиболее точный уровень постановки диагноза — «определенный». Для диагностики бруксизма на этом уровне необходимо дополнительно использовать результаты полисомнографии или электромиографии жевательных мышц [1, 6].

Считается, что доступные и применимые для большой популяции способы диагностики, такие как сбор жалоб, анамнеза и стоматологическое обследование имеют определенные недостатки, связанные с субъективностью данных, возможной недо- или переоценкой состояния, а клинические признаки могут иметь множество причин развития и нуждаются в дифференциальной диагностике. Таким образом, эти методики требуют дальнейшего совершенствования и исследования [6].

Цель работы — определение диагностически значимых признаков бруксизма среди данных жалоб и анамнеза при стоматологическом обследовании.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 120 человек. В группе контроля 30 человек (м = 11 (36,67 %), ж = 19 (63,33 %); средний возраст — 38 (30–48) лет) не предъявляли жалоб по поводу бруксизма. В исследуемой группе 90 пациентов (м = 24 (26,67 %), ж = 66 (73,33 %); средний возраст — 31,5 (26–44) лет) исследуемой группы предъявляли жалобы на сжатие зубов или скрежетание зубами в дневное или ночное время в течение двух недель перед обращением. Различия между группами по возрасту (критерий Манна–Уитни $U = 1041,5$; $p = 0,0613$) и гендерному распределению (критерий Пирсона $\chi^2 = 1,0891$, $df = 1$, $p = 0,2967$) были статистически не значимы.

При сборе жалоб помимо основной причины обращения акцентировали внимание на следующих вопросах: имеется ли скрежетание зубами в ночное время; усталость либо болезненность в области жевательных мышц по утрам; болезненность в области зубов и десен по утрам; отмечаются ли головные боли

в височной области в утреннее время; повышенная чувствительность зубов при воздействии термических раздражителей; неприятные ощущения в области височно-нижнечелюстного сустава (щелканье, блокирование); скрежетание зубами либо сжатие зубов в дневное время. Отмечали наличие вредных привычек: покусывание губ, щек, языка, грызение инородных тел, ногтей, частое жевание жевательной резинки.

При сборе анамнеза выявляли травмы челюстно-лицевой области. Выявляли скрежетание зубами родственников при сборе наследственного анамнеза. Просили пациентов самостоятельно оценить уровень жизненного стресса (высокий, средний, низкий); выясняли испытывают ли они эмоциональное напряжение на протяжении дня; приходилось ли в последнее время переживать серьезные стрессовые события. Выявляли, со слов пациентов, факты систематического применения стимулирующих веществ (кофеин, алкоголь, табак, антидепрессанты, нейролептики).

При сборе анамнеза учитывали хронические заболевания сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, мочеполовой, дыхательной, пищеварительной систем, инфекционные заболевания (гепатит, туберкулез, ВИЧ-инфекция и др.), аллергические реакции, постоянное применение лекарственных средств, вредные факторы производства, психологические расстройства, беременность или послеродовый период и другие заболевания.

Статистическая обработка результатов выполнена в программе «Statistica 8.0». Анализ различия частот в двух независимых выборках проводили с использованием критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. Различия сравниваемых показателей признавалось достоверным при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди жалоб, свойственных бруксизму, прямо или косвенно указывающих на него, а также среди вариантов парафункциональной активности челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) практически все признаки были наиболее выражены в исследуемой группе. Однако различия между группами были статистически значимы в отношении жалоб на скрежетание зубами в ночное время, усталости или болезненности в области жевательных мышц в утреннее время, а также сжатия зубов в дневное время (таблица 1).

Таблица 1. — Оценка частоты жалоб обследованных пациентов (n, %)

Жалоба	Группа контроля	Исследуемая группа	χ^2 ; df; p
Скрежетание зубами в ночное время	0 (0)	46 (51,11)	24,8649; 1; <0,001
Усталость, болезненность жевательных мышц	2 (6,67)	32 (35,56)	9,2476; 1; 0,0024
Болезненность в области зубов и десен	4 (13,33)	15 (16,67)	Fisher exact p = 0,7792
Головные боли в височной области	5 (16,67)	12 (13,33)	Fisher exact p = 0,7629
Повышенная чувствительность зубов	11 (36,67)	43 (47,78)	1,1223; 1; 0,2894
Дискомфорт в области ВНЧС	11 (36,67)	37 (41,11)	0,1852; 1; 0,667
Скрежетание зубами в дневное время	0 (0)	4 (4,44)	Fisher exact p = 0,571
Сжатие зубов в дневное время	0 (0)	70 (77,78)	56; 1; <0,001
Покусывание губ	5 (16,67)	31 (34,44)	3,3862; 1; 0,0658
Покусывание щек	0 (0)	11 (12,22)	Fisher exact p = 0,0635
Покусывание языка	0 (0)	6 (6,67)	Fisher exact p = 0,3348
Грызение инородных тел	2 (6,67)	6 (6,67)	Fisher exact p = 1
Грызение ногтей	0 (0)	9 (10)	Fisher exact p = 0,1099
Частое жевание жевательной резинки	2 (6,67)	10 (11,11)	Fisher exact p = 0,728

Результаты анализа данных обследованных пациентов свидетельствуют о наибольшей распространенности основных для бруксизма жалоб: скрежетание зубами в ночное время (51,11 %) и сжатие зубов в дневное время (77,78 %). Кроме того, значимой для диагностики бруксизма является жалоба на усталость и болезненность жевательных мышц по утрам ($p = 0,0024$). Эти жалобы могут считаться дифференциальными для диагностики различных циркадных проявлений бруксизма.

По данным анамнеза перенесенных заболеваний по всем исследованным параметрам различия между группами были статистически не значимы, что свидетельствует об отсутствии связи бруксизма с хроническими заболеваниями различных систем органов и некоторыми другими заболеваниями и особенностями жизнедеятельности (таблица 2).

Таблица 2. — Оценка частоты общесоматических заболеваний среди обследованных пациентов (n, %)

Перенесенные заболевания	Группа контроля	Исследуемая группа	χ^2 ; df; p
Сердечно-сосудистые	10 (33,33)	23 (25,56)	0,6827; 1; 0,4087
Неврологические	5 (16,67)	7 (7,78)	Fisher exact p = 0,1721
Эндокринные	6 (20)	15 (16,67)	0,1732; 1; 0,6773
Мочеполовой системы	2 (6,67)	14 (15,56)	Fisher exact p = 0,3523
Пищеварения	10 (33,33)	26 (28,89)	0,2116; 1; 0,6455
Дыхательной системы	6 (20)	24 (26,67)	0,5333; 1; 0,4652
Инфекционные	1 (3,33)	4 (4,44)	Fisher exact p = 1
Аллергические реакции	7 (23,33)	32 (35,56)	1,5321; 1; 0,2158
Употребление лекарств	13 (43,33)	23 (25,56)	3,3862; 1; 0,0658
Профессиональная вредность	2 (6,67)	5 (5,56)	Fisher exact p = 1
Психологические расстройства	0 (0)	4 (4,44)	Fisher exact p = 0,571
Беременность	0 (0)	4 (4,44)	Fisher exact p = 0,571
Другие	8 (26,67)	32 (35,56)	0,8; 1; 0,3711

Результаты сравнения особенностей анамнеза пациентов группы контроля и исследуемой группы в отношении признаков, которые могут быть связаны с наличием бруксизма или являться этиологическим фактором его возникновения несмотря на преобладание распространенности большинства признаков в исследуемой группе, статистически значимые различия между группами выявлены лишь по признаку наличия скрежетания зубами ночью родственников пациентов (таблица 3).

Таблица 3. — Оценка частоты некоторых особенностей анамнеза среди обследованных пациентов (n, %)

Особенности анамнеза	Группа контроля	Исследуемая группа	χ^2 ; df; p
Травмы ЧЛЮ	7 (23,33)	15 (16,67)	0,6679; 1; 0,4138
Скрежетание зубами родственников	0 (0)	12 (13,33)	Fisher exact p = 0,0361
Наличие эмоционального напряжения	17 (56,67)	52 (57,78)	0,0114; 1; 0,9151
Наличие острого стрессового воздействия	13 (43,33)	53 (58,89)	2,1998; 1; 0,1380
Употребление кофе	20 (66,67)	63 (70)	0,1172; 1; 0,7321
Употребление алкоголя	15 (50)	51 (56,67)	0,404; 1; p = 0,525
Употребление табака	3 (10)	14 (15,56)	Fisher exact p = 0,5573
Употребление нейролептиков или антидепрессантов	1 (3,33)	10 (11,11)	Fisher exact p = 0,2878

Для оценки уровня стресса в жизни обследованных пациентов просили оценить этот уровень по шкале «высокий-средний-низкий». В обеих группах преобладал средний уровень стресса, в группе контроля — 24 человека (80 %); в исследуемой — 56 (62,22 %). Высокий уровень стресса отметили 21,11 % пациентов с бруксизмом и 13,33 % обследованных группы контроля. Различия между группами по уровню жизненного стресса статистически не значимы ($\chi^2 = 3,365$, df = 2, p = 0,1859).

Заключение. По результатам изучения диагностической значимости в отношении бруксизма было выявлено, что среди жалоб валидными диагностическими признаками являются: скрежетание зубами в ночное время, усталость и болезненность жевательных мышц после сна; в отношении дневного бруксизма — жалоба на сжатие зубов в дневное время. При анализе результатов анамнеза перенесенных заболеваний не было выявлено значимых признаков, свойственных пациентам группы контроля либо исследуемой группы. Среди данных анамнеза, направленных на выявление этиологического фактора развития бруксизма, статистически значимые различия между группами были выявлены по признаку скрежетания зубами родственников пациентов, что может указывать на наследственную предрасположенность бруксизма у определенной категории людей.

По результатам анализа данных жалоб и анамнеза пациентов с наличием и отсутствием бруксизма группы статистически значимо различались по наличию жалоб от пациентов или их близких на скрежетание зубами в ночное время; усталость или болезненность в области жевательных мышц после пробуждения с утра; чувство сжатия зубов в дневное время. Среди данных анамнеза достоверно различает обе группы признак скрежетания зубами родственников (родителей).

Литература

1. Роль врача-стоматолога в диагностике бруксизма : учеб.-метод. пособие. Ч. 1. Определение бруксизма, этиология, классификационная характеристика, особенности жалоб и анамнеза / И. Е. Шотт, В. И. Долин ; Белорусская медицинская академия последипломного образования. — Минск : БелМАПО, 2016. — 27 с.
2. Lavigne, G. J. Sleep bruxism / G. J. Lavigne, C. Manzini, N. Huynh // Principles and Practice of Sleep Medicine. — Philadelphia : Elsevier Saunders, 2011. — P. 1128–1139.
3. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. — 2nd ed. / American Academy of Sleep Medicine. — Westchester, 2005.
4. Association between sleep bruxism and stress sensitivity in an experimental psychological stress task / H. Abekura [et al.] // Biomed. Res. — 2011. — Vol. 32, № 6. — P. 395–399.
5. Роль врача-стоматолога в диагностике бруксизма : учеб.-метод. пособие. Ч. 2. Клинические и инструментальные методы диагностики, дифференциальная диагностика / И. Е. Шотт, В. И. Долин ; Белорусская медицинская академия последипломного образования. — Минск : БелМАПО, 2017. — 38 с.
6. Bruxism defined and graded: an international consensus / F. Lobbezoo [et al.] // J. Oral Rehabil.— 2013. — Vol. 40, № 1. — P. 2–4.

ESTIMATION OF COMPLAINTS AND ANAMNESIS DATA VALIDITY FOR BRUXISM DIAGNOSIS DURING DENTAL EXAMINATION

Dolin V. I.

State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

Complaints gathering, anamnesis data, clinical signs are commonly used for bruxism diagnosis for larger study populations and have some disadvantages: their subjective nature risks over- or underscoring the condition. Clinical signs has cumulative nature and multiple differential diagnoses. These diagnostic techniques need further elaboration.

Keywords: bruxism, diagnosis, complaints, anamnesis, dental examination.

Поступила 10.07.2018

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БАРИАТРИЧЕСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЕ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Крученко И. Ю., Алешкевич А. И., Стебунов С. С., Глинник А. А.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;
Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Проблема ожирения является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Методом выбора лечения морбидного ожирения на сегодняшний день является хирургический. Не существует на данный момент единственной идеальной бариатрической операции, которая была бы эффективной и безопасной для всех лиц с ожирением. Ранний послеоперационный период после бариатрического хирургического лечения опасен развитием жизнеугрожающих осложнений, которые должны быть вовремя диагностированы. Мультиспиральная компьютерная томография (далее — МСКТ) на сегодняшний день является эталонным методом исследования, позволяющим комплексно оценить анатомические особенности каждого человека, выявить сопутствующие заболевания и вовремя диагностировать ранние послеоперационные осложнения.

Ключевые слова: ожирение, бариатрическая хирургия, мультиспиральная компьютерная томография, ранние послеоперационные осложнения.

Введение. Проблема ожирения является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Ожирение — хроническое заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани в организме, склонное к прогрессированию, приводящее к осложнениям и характеризующееся высоким риском рецидива после курсового лечения.

В настоящее время распространенность ожирения в мире приобрела масштаб пандемии [4–6, 8, 9]. С каждым годом растет число людей как с избыточной массой тела, так и с ожирением. По данным ВОЗ на 2017 г. официальная статистика ожирения в мире насчитывает около 1,9 млрд человек с избыточным весом, из них более ч 640 млн с чрезмерной полнотой.

В Беларуси по данным ВОЗ на 2017 г. 60,6 % населения имеют избыточный вес, в т. ч. 25,4 % людей страдают ожирением. Висцеральное ожирение диагностировано у 42 % мужчин и у 63,5 % женщин.

Ожирение является первопричиной таких серьезных терапевтических заболеваний, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ранний атеросклероз сосудов, сахарный диабет 2-го типа, гормональные нарушения, значительно повышающих риск потери трудоспособности, инвалидизации, преждевременной смерти, нередко — в цветущем, работоспособном возрасте.

Для объективной оценки трофологического статуса используется ИМТ, разработанный бельгийским социологом и статистиком А. Кетеле в 1869 г. Согласно рекомендациям ВОЗ в норме ИМТ составляет от 18,5 до 24,99 кг/м²; избыточная масса тела, или предожирение, констатируется при ИМТ от 25 до 29,99 кг/м²; ИМТ от 30 до 34,99 кг/м² — I степень ожирения; ИМТ от 35 до 39,99 кг/м² — II степень ожирения; ИМТ >40 кг/м² — III степень ожирения [6–8].

Применяемые неинвазивные способы коррекции данной патологии, к сожалению, малоэффективны, т. к. более 95 % пациентов не могут достичь и потом удержать клинически значимого снижения массы тела, а при выраженном ожирении эффективность консервативной терапии не превышает 5–10 %, в связи с чем методом выбора лечения морбидного ожирения является хирургический [1–5].

Бариатрическая хирургия — раздел хирургии, занимающийся лечением ожирения. На сегодняшний день это самый долгосрочный метод лечения данного заболевания. При морбидном ожирении выполняются следующие основные способы бариатрических вмешательств.

- установка внутрижелудочного баллона;
- регулируемое бандажирование желудка (РБЖ);
- продольная резекция желудка («рукавная», СЛИВ-резекция, ПРЖ);
- гастропликация (ГП);
- гастрощунтирование (ГШ);
- билиопанкреатическое шунтирование (БПШ).

Показаниями для хирургического лечения ожирения являются [3, 4, 7]:

- ИМТ >40 кг/м² (так называемое морбидное ожирение);
- при меньшем ИМТ — от 35 до 40 кг/м², но при наличии сопутствующих заболеваний или осложнений, резко ухудшающих прогноз и связанных с ожирением: сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и др.;
- неэффективность предшествующего консервативного лечения.

Противопоказанием к хирургическому лечению ожирения являются: декомпенсированная сопутствующая терапевтическая патология (сердечная, печеночная, почечная, легочная недостаточность); обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; беременность; наркомания, алкоголизм, психические заболевания; онкологические заболевания; пациенты младше 18 лет (при отсутствии согласия родителей) [3, 4, 7].

МСКТ является одним из ведущих современных методов визуализации, имеющих ряд преимуществ, позволяющих вовремя выявить возникшие осложнения — как ранние, так и отдаленные и оценить результаты хирургического лечения.

МСКТ является наиболее информативным методом для обследования данных пациентов, т. к. большая масса тела и количество подкожной жировой клетчатки снижает точность и затрудняет проведение других методов медицинской визуализации, таких как рентгенологическое исследование (рентгеноскопия с пероральным контрастированием) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Ранние послеоперационные осложнения — это осложнения, выявленные в первые 30 дней после операции [10].

В раннем послеоперационном периоде компьютерная томография позволяет выявить различные осложнения, наиболее острые из которых — несостоятельность анастомоза, кишечная непроходимость, абсцессы и жидкостные затеки в брюшную полость, тромбоз глубоких вен, грыжи живота, в т. ч. внутренние, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, расширение пищевода, инфекции области хирургического вмешательства и др.

В Республике Беларусь до настоящего времени опыт применения МСКТ в послеоперационной оценке эффективности бариатрического хирургического лечения и выявления ранних осложнений изучен не был.

Цель работы — определение возможностей и диагностической роли МСКТ в раннем послеоперационном периоде бариатрического хирургического лечения у пациентов с морбидным ожирением.

Материалы и методы. В период июнь 2014 г. — август 2018 г. на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» г. Минска было проведено 170 различных видов бариатрических операций с целью снижения массы тела у пациентов, страдающих ожирением I–III степени.

В исследование включены 37 пациентов — 11 мужчин (30 %) и 26 женщин (70 %), в возрасте от 18 до 64 лет, медиана возраста 42 года (36–52), которым выполнили различные виды бариатрического хирургического лечения: 19 пациентам (51,4 %) была проведена СЛИВ-резекция желудка (SleeveGastrectomy), 13 (35,1 %) — минигастрошунтирование (mini-gastricbypass), 1 (2,7%) — гастропликация, 1 (2,7%) — шунтирование желудка с гастроэюноанастомозом по Ру (roux-en-ygastricbypass), 3 (8,1 %) — комбинированное хирургическое лечение. Во время бариатрического хирургического вмешательства 2 пациентам также была выполнена холецистэктомия, 1 — передняя крурорафия, 1 — грыжесечение пупочной грыжи. Для диагностики послеоперационных осложнений пациентам проводилась МСКТ органов брюшной полости пероральным контрастированием по стандартным протоколам (аппарат ToshibaAquilionOne640). Параметры сканирования: толщина среза — 1 мм, матрица изображения — 512x512, напряжение на трубке — 120 кВ, сила тока — 100 мАс.

С помощью постобработки КТ-данных на рабочей станции также проводилась волюметрия культи желудка, оценка состояния анастомозов и внутренних органов, количества подкожно-жировой клетчатки для дальнейшего сравнения в позднем послеоперационном периоде и прогнозирования результатов лечения.

Результаты и их обсуждение. Из включенных в исследование 37 пациентов: 31 было проведено 1 КТ-исследование в раннем послеоперационном периоде; 3 пациентам — 2 КТ-исследования; 2 пациентам — 4 КТ-исследования, 1 пациенту — 5 КТ-исследований.

У 7 пациентов были выявлены ранние послеоперационные осложнения (рисунки 1–9): у 3 пациентов после СЛИВ-резекции желудка и гастропликации была выявлена несостоятельность зоны ушивания желудка, причем у 1 пациента — с формированием неполного желудочного свища, кишечного свища, инфицированным затеком переднебоковой брюшной стенки и брюшной полости, перитонитом и инфицированием области хирургического вмешательства; у 1 пациента — с перфорацией культи желудка и разлитым серозно-фибринозным перитонитом; у 1 пациента — с перфорацией культи желудка, разлитым фибринозно-гнойным перитонитом и плевритом с выпотом слева. У 1 пациента после минигастрошунтирования были выявлены синдром приводящей петли и инфицирование области хирургического вмешательства. У 3 пациентов после СЛИВ-резекции желудка и комбинированного хирургического лечения были выявлены гематома или жидкостное скопление парагастрально без признаков несостоятельности зоны ушивания желудка.

Также у 2 пациентов в послеоперационном периоде были выявлены грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), которые не были диагностированы до операции и интраоперационно.

Пациентам 4 из 7 по поводу осложнений было произведено повторное оперативное вмешательство.

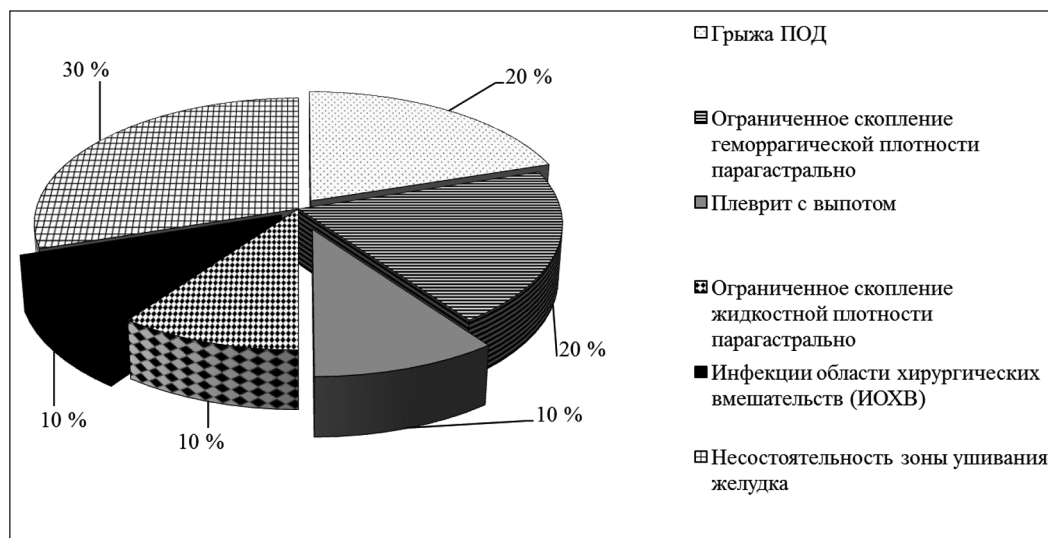


Рисунок 1. — Процентное соотношение выявленных осложнений за исследованный период

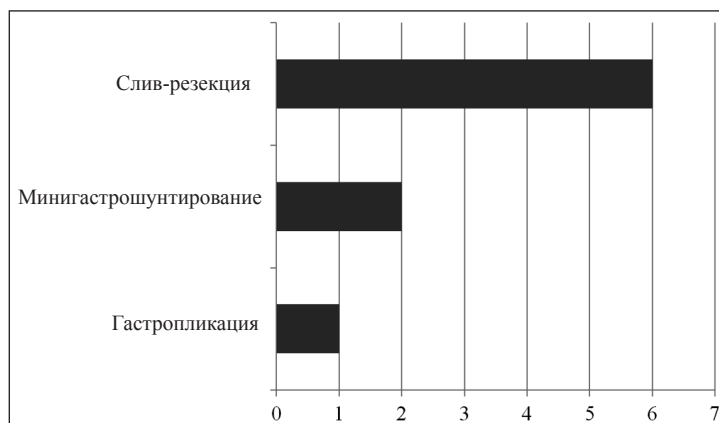


Рисунок 2. — Количество и виды операций, после которых были выявлены осложнения за исследованный период

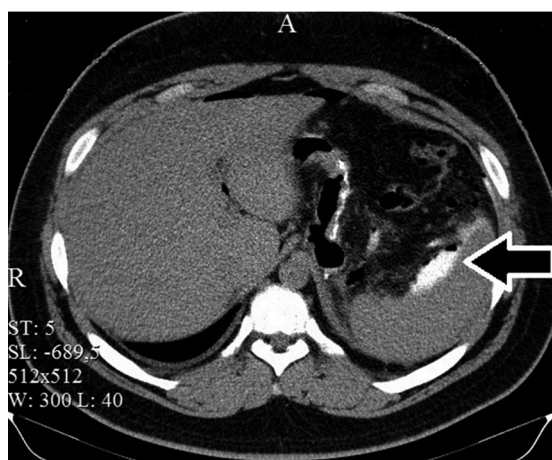


Рисунок 3. — Пациент Д., 18 лет, после СЛИВ-резекции желудка

При МСКТ ОБП с контрастированием р/о определяется затек контрастного вещества в брюшную полость вследствие несостоятельности зоны ушивания желудка (стрелка).

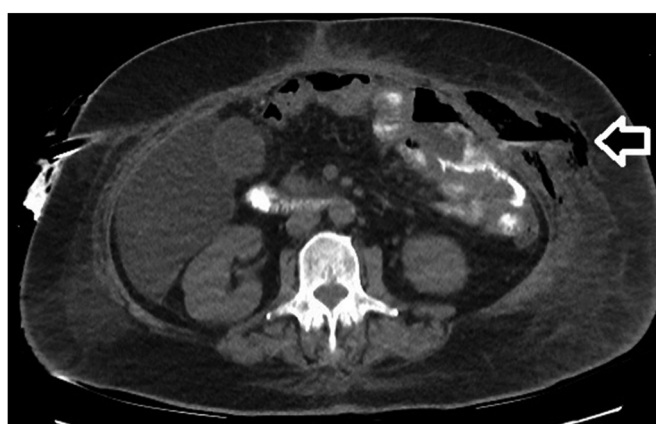


Рисунок 4. — Пациент Д., 47 лет, после гастропликации

Сформировался кишечный свищ с инфицированным затеком в переднебоковую брюшную стенку слева и брюшную полость (стрелка).

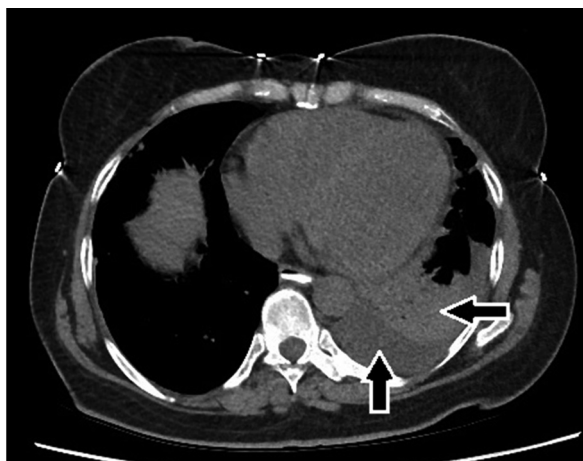


Рисунок 5. — Пациент К., 55 лет, после СЛИВ-резекции желудка

Одним из осложнений был плеврит с выпотом и левосторонняя нижнедолевая пневмония (стрелки).

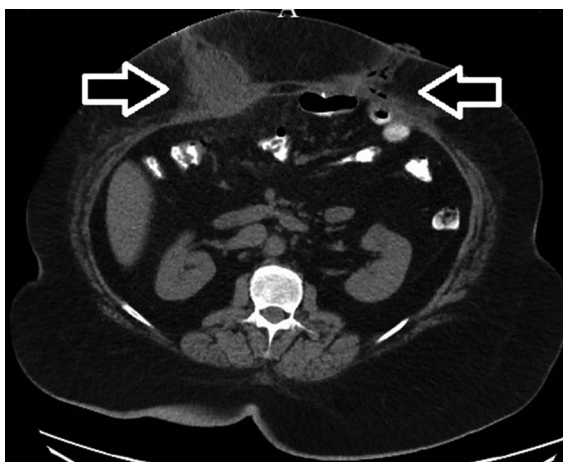


Рисунок 6. — Пациент М., 53 года, после минигастрошунтирования

Было выявлено инфицирование области хирургического вмешательства (стрелки).



Рисунок 7. — Пациент Б., 52 года, после комбинированного хирургического лечения (регулируемое бандажирование желудка + минигастрошунтирование)

Было выявлено скопление содержимого геморрагической плотности парагастрально без признаков несостоятельности зоны ушивания желудка (стрелка).

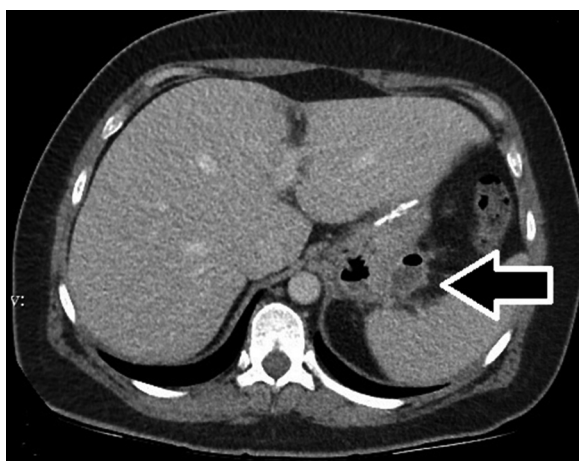


Рисунок 8. — Пациент П., 30 лет, после СЛИВ-резекции желудка

Парагастрально определяется ограниченное скопление жидкостной плотности с пузырьком воздуха без признаков несостоятельности зоны ушивания желудка (стрелка).

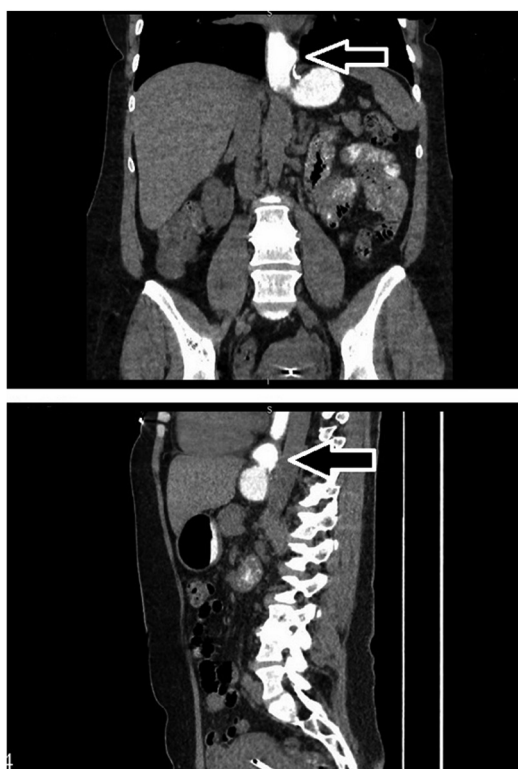


Рисунок 9. — Пациент А., 44 года, после СЛИВ-резекции желудка

Была выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, которая не была диагностирована до операции и интраоперационно (стрелки).

Заключение. Проблема ожирения является одной из наиболее актуальных в современной медицине и распространенность ожирения в мире приобрела масштаб пандемии.

Применяемые неинвазивные способы коррекции морбидного ожирения практически неэффективны, в связи с чем методом выбора лечения данной патологии является хирургический.

Не существует на данный момент единственной идеальной бариатрической операции, которая была бы эффективной и безопасной для всех лиц с ожирением, поэтому нужно дифференцированно подходить к подбору вида оперативного вмешательства с учетом возраста, ИМТ, наличия сопутствующих заболеваний, пищевых предпочтений, мотивации к лечению и финансовых возможностей пациентов.

Ранний послеоперационный период после бариатрического хирургического лечения опасен развитием жизнеугрожающих осложнений, которые должны быть вовремя диагностированы.

Из включенных в наше исследование 37 пациентов осложнения были выявлены у 7: несостоятельность зоны ушивания желудка, осложненная перитонитом, скопление содержимого жидкостной или геморрагической плотности парагастрально, инфекции области хирургического вмешательства, плеврит с выпотом и пневмония. У 2 пациентов были выявлены грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которые не были диагностированы до операции и интраоперационно. Самым частым и самым грозным осложнением является несостоятельность зоны ушивания желудка, что влечет за собой в большинстве случаев повторное оперативное вмешательство.

МСКТ на сегодняшний день является эталонным методом исследования, позволяющим комплексно оценить анатомические особенности каждого человека, выявить сопутствующие заболевания и вовремя диагностировать ранние послеоперационные осложнения.

Литература

1. Дорох, Н. Н. Бариатрические операции в лечении морбидного ожирения / Н. Н. Дорох, В. Г. Богдан // Хирургия. Восточная Европа. — 2012. — № 3. — С. 335–336.
2. Результаты хирургического лечения морбидного ожирения / А. А. Литвин [и др.] // Актуальные вопросы хирургии : материалы XV съезда хирургов Республики Беларусь, Брест, 16–17 окт. 2014 г. / Белорус. ассоц. хирургов; редкол.: А. С. Карпицкий [и др.]. — Брест, 2014. — С. 175–176.
3. Седлецкий, Ю. И. Современные методы лечения ожирения : рук. для врачей / Ю. И. Седлецкий. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2007. — 416 с.
4. Яшков, Ю. И. О хирургических методах лечения ожирения / Ю. И. Яшков. — изд. 4-е, перераб. и доп. — М. : АйрАрт, 2013. — 48 с.
5. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis / H. Buchwald [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 292, № 14. — P. 1724–1737.
6. Li, Z. Health ramifications of the obesity epidemic / Z. Li, S. Bowerman, D. Heber // Surg. Clin. North. Am. — 2005. — Vol. 85, № 4. — P. 681–701.
7. Obesity: identification, assessment and management switch procedure / R. M. Fazylov [et al.] // Obes. Surg. — 2005. — Vol. 15, № 5. — P. 618–623.
8. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. (WHO Technical Report Series 894). [Electronic resource] // World Health Organization. — Mode of access : http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. — Date of access : 18.01.2016.
9. Randomized clinical trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic duodenal switch for superobesity / T. T. Sovik [et al.] // Br. J. Surg. — 2010. — Vol. 97, № 2. — P. 160–166.
10. Перспективы бариатрических вмешательств у пациентов с метаболическим синдромом / В. В. Салухов [др.] // Consilium Medicum. — 2017. — Т. 10. — С. 123–131.

POSTOPERATIVE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF BARIATRIC SURGICAL TREATMENT AND DETECTION OF EARLY COMPLICATIONS USING MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY

Kruchonak I. Yu., Aleshkevich A. I., Stebunov S. S., Glinnik A. A.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

*State Institution “The Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”,
Minsk, Republic of Belarus*

The problem of obesity is one of the most pressing in modern medicine. Nowadays the method of choice for treatment of morbid obesity is surgical. There is currently no single ideal bariatric surgery, which would be effective and safe for all obese patients. The early postoperative period is dangerous by the development of life-threatening complications, which must be diagnosed in time. Multislice computed tomography nowadays is a reference method of imaging that allows you to comprehensively assess the anatomical features of each person, to identify associated diseases and to diagnose early postoperative complications in time.

Keywords: obesity, bariatric surgery, multislice computed tomography, early postoperative complications.

Поступила 06.07.2018

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ СИНОСИТОМ НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

Саливончик Е. И.¹, Саливончик Д. П.²

¹ Учреждение здравоохранения «Медицинская служба ДФит МВД по Гомельской области», г. Гомель, Республика Беларусь;

² Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. Высокий уровень приверженности к лечению острого синусита на амбулаторно-поликлиническом этапе показали 91,2 % пациентов ($p < 0,05$) возрастной группы 30–39 лет, причем относительно всех возрастных групп ($p < 0,05$) вне зависимости от гендерных различий (из пролеченных 113 мужчин — 90,3 % и 57 женщин — 93 % были приверженными лечению), распространенности воспалительного процесса в околоносовых пазухах ($p < 0,05$). Низкая приверженность пункциям верхнечелюстных пазух (27,6 %) нивелируется высокой приверженностью медикаментозному лечению острого синусита, однако способствует увеличению средней нетрудоспособности у данных пациентов в среднем на $3,7 \pm 1,24$ дня. Приверженными лечению среди пациентов с легкой степенью тяжести основного заболевания оказались 125 человек (92,6 %), что достоверно больше, чем у пациентов со средней степенью тяжести ($n = 30$; 85,7 %; $p < 0,05$). При низкой приверженности пациентов лечению необходимо рекомендовать стационарное лечение. Пациент выстраивает сотрудничество с врачом и соблюдает медицинские рекомендации только тогда, когда имеет ясное понимание болезни, последствий для здоровья, пользы лечения: такой результат возможен при четком подходе врача к решению проблемы, учитывая сложность патологии, сопутствующие заболевания, длительность заболевания.

Ключевые слова: острый синусит, приверженность, пункции верхнечелюстных пазух.

Введение. Лечение воспалительных заболеваний околоносовых пазух является одной из самых актуальных проблем оториноларингологии и занимает второе место в структуре ЛОР-патологии [1, 2]. За последнее время заболеваемость синуситами возросла примерно в два раза, а число пациентов, госпитализированных по поводу патологии носа и околоносовых пазух, ежегодно увеличивается на 1,5–2 % [1, 2]. В настоящее время пациенты с данной патологией составляют 40–50 % оториноларингологических пациентов, находящихся на стационарном лечении. Актуальность проблемы обусловлена и тем, что острые и хронические синуситы нередко являются причиной тяжелых орбитальных и внутричерепных осложнений, частота которых не снижается и колеблется от 6,6 до 12,4 % [1, 3]. Эффективность лечения воспалительных заболеваний околоносовых пазух зависит от адекватно выбранной схемы лечения, своевременного и правильного назначения лекарственных средств, которые позволяют уже в раннем периоде заболевания уменьшить риск развития серьезных осложнений, предотвратить переход процесса в хроническую форму и повысить успех лечения синусита в целом [3]. Неправильный выбор препарата, дозы и режима дозирования, пути его введения, низкая концентрация средства в очаге воспаления, а также недостаточная приверженность лечению являются причинами его неэффективности [4]. Согласно ВОЗ данная проблема является одной из самых актуальных в современной медицине. Понятие «приверженность» означает сотрудничество и партнерство врача и пациента с активным вовлечением последнего в процесс лечения. Подобное сотрудничество необходимо для того, чтобы пациент чувствовал большую ответственность за свое здоровье и следование рекомендациям врача. Этот критерий эффективности лечения изучается уже давно, существует большое количество данных по изучению его при различных заболеваниях, однако вопрос низкой приверженности остается одним из наиболее острых и важных в системе мирового здравоохранения [5]. На современном этапе проводятся крупномасштабные рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности тех или иных препаратов, составляются рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, однако их эффективность значительно снижается из-за недостаточной приверженности пациентов назначениям врачей.

Низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни пациентов и увеличению затрат на лечение [5]. Значимость роли приверженности в лечении заболевания сегодня подтверждена многочисленными исследованиями, а изучение ее в различных областях медицины стало неотъемлемой частью клинических исследований.

Цель работы — оценить приверженность рекомендованному лечению у пациентов с острым синуситом, определить факторы и их влияние на степень соблюдения врачебных рекомендаций у данной категории пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материалы и методы. В период январь–август 2018 г. на базе оториноларингологического кабинета УЗ «Медицинская служба ДФит МВД по Гомельской области» организовано открытое проспективное ис-

следование по изучению приверженности лечению пациентов с острым синуситом. В исследуемую группу вошло 170 пациентов с установленным диагнозом острого синусита. Из них 113 мужчин и 57 женщин, средний возраст которых составил $40,4 \pm 13,1$ года. Легкое течение заболевания отмечено у 135 пациентов (79,4 %), средней степени тяжести — у 35 пациентов (20,6 %). На основании рентгенологического исследования определена распространенность процесса в околоносовых пазухах и установлен диагноз острого верхнечелюстного синусита у 102 пациентов, фронтального синусита — у 24 пациентов, этмоидита — у 1 пациент, полисинусита — у 18 пациентов и пансинусита — у 25 пациентов. Из них госпитализировано 17 человек (10 %). Диагностические и лечебные пункции верхнечелюстных пазух выполнены 40 пациентам (23,5 %). В рамках проспективной части был установлен контакт с каждым пациентом, обратившимся на амбулаторный прием, которому установлен диагноз острого синусита, проведен сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, выполнен клинический осмотр, назначено лечение согласно клиническому протоколу диагностики и лечения. С целью изучения приверженности лечению для стандартизированного опроса был использован валидизированный тест Мориски-Грина, состоящий из 4 вопросов [6]. Вопросы были следующего характера: забывали ли Вы когда-либо принять препараты, не относились ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств, не пропускали ли Вы прием препаратов, если чувствовали себя хорошо, и если Вы чувствовали себя плохо после приема лекарств, не пропускали ли Вы следующий прием? Предполагались ответы «Да» или «Нет». Вопросы задавались пациенту по окончании лечения. Согласно тесту Мориски-Грина приверженными считались пациенты, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными — 3 балла, не приверженными — 2 балла и менее. Далее были выделены факторы приверженности лечению и оценено их влияние на степень соблюдения врачебных рекомендаций у пациентов с острым синуситом на амбулаторно-поликлиническом этапе. К оцениваемым факторам отнесены возраст, пол пациента, степень тяжести заболевания, распространенность процесса в околоносовых пазухах. Отдельно оценена приверженность пациентов к пункциям верхнечелюстных пазух. Обработка данных проводилась статистическим пакетом «Statistica 11.5».

Результаты и их обсуждение. Оценка приверженности существует еще со времен Гиппократов, когда пациенты сами фиксировали количество принятых лекарств. В настоящее время существуют различные методы измерения этого фактора, которые делятся на две группы: прямые и непрямые. Однако ни один из них не признан абсолютным. Каждый из методов имеет свои недостатки и сложности применения. Прямые методы основаны на измерении концентрации изучаемого препарата или его маркера в крови или других биологических жидкостях. Его применение дорогостоящее и трудоемкое, поэтому не пригодно во врачебной практике. Из непрямых методов известен метод подсчета таблеток (вычисляют на разнице выданных и оставшихся таблеток), который пользуется большой популярностью на практике и часто используется в клинических исследованиях [5]. Однако в клинической практике врачами обычно применяются анкетирование и вопросники (например, Мориски-Грина), позволяющие в беседе с пациентом оценить приверженность последнего данным рекомендациям на протяжении всего курса лечения [6].

Абсолютная приверженность лечению, т. е. когда пациент в точности соблюдает все предписания, является идеальным и практически недостижимым явлением. Ее степень измеряется в % от принятых доз, назначенного препарата и считается приемлемой в пределах не менее 80 %. Идеальная цель представляет собой достижение 100 % приверженности терапии, однако при любом хроническом заболевании достигнуть подобного уровня очень трудно, и употребление 80 % назначенных врачом лекарств можно считать хорошим результатом. Таким образом, можно предположить, что каждый пациент в той или иной мере не соблюдает рекомендации лечащего врача.

ВОЗ определила более 250 факторов, способных влиять на приверженность. Все факторы разделены на 5 основных групп: связанные с пациентом (возраст, психические особенности, образование, физические показатели); связанные с врачом (способность и желание врача установить доверительные отношения с пациентом, разъяснение врачом особенностей заболевания, необходимости приема препаратов, и соответственно, осведомленность пациентов о своем заболевании и понимание ими пользы лечения); связанные с организацией здравоохранения (высокая стоимость лечения, недоступность препаратов, трудности приема у врача, отсутствие социальной поддержки); связанные с заболеванием (бессимптомное течение, наличие сопутствующей патологии, психические расстройства, когнитивные нарушения, депрессия); связанные с проводимым лечением (сложные схемы приема, большое количество препаратов, их побочные эффекты).

Негативно на приверженность влияют психологические проблемы, особенно депрессия; наличие когнитивных нарушений; бессимптомное заболевание; неадекватное наблюдение и рекомендации при выписке; побочные эффекты препаратов; недостаточная вера пациента в пользу лечения; низкая информированность пациента о его заболевании; плохие отношения между медицинским персоналом и пациентом; наличие препятствий к предоставлению медицинской помощи; сложность лечения; высокая его стоимость. Положительно на приверженность влияют знания о своем заболевании и пользе терапии, более высокий уровень образования, доверие врачу, отсутствие стрессов, хорошее материальное положение [7].

В настоящее время существует необходимость внедрения системных подходов, которые направлены на повышение приверженности пациента лечению. Эти подходы различны в странах с различными системами здравоохранения. Однако каждый практикующий специалист на своем уровне должен стремиться улучшить ситуацию. Для этого рекомендуется использование простого алгоритма действий, разработанного Osterberg и Blaschke в 2005 г. Он является универсальным для всех стран мира и врачей любых специальностей; в каждом конкретном случае следует идентифицировать факт плохой приверженности к лечению, акцентировать внимание пациента на важность значения данного фактора, выслушать пациента, упростить схему лечения и предоставить четкие инструкции, обсудить с пациентом побочные эффекты принимаемых препаратов, назначить «упрощающий» лекарственный препарат с наилучшей переносимостью [5].

Оценена приверженность лечению в процессе проспективного исследования у пациентов с острым синуситом на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения путем использования валидизированного теста Мориски–Грина. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Приверженность лечению у пациентов с острым синуситом на амбулаторно-поликлиническом этапе (n, %)

Баллы по опроснику Мориски–Грина	Уровень приверженности, n (%)		
	неприверженные	недостаточно приверженные	приверженные
1 (1-я группа)	3 (1,8)*	–	–
2 (1-я группа)	8 (4,7)*	–	–
3 (2-я группа)	–	4 (2,4)**	–
4 (3-я группа)	–	–	155 (91,2)*, **

*, ** — достоверность различий $p < 0,001$ между группой 3-й группой и 1 и 2-й.

Не приверженными лечению оказались 6,5 % интервьюированных пациентов, которые набрали в процессе тестирования 1 и 2 балла. Недостаточно приверженными были 2,4 % пациентов, которые набрали при опросе по 3 балла. Приверженными лечению оказались 91,2 % пациентов (достоверно выше, чем у не приверженных и недостаточно приверженных пациентов, $p < 0,001$), что выявляет высокий уровень приверженности лечению на амбулаторно-поликлиническом этапе данной когорты пациентов.

Данный показатель свидетельствует о доступности амбулаторно-поликлинической помощи, оказании ее на должном уровне и в полном объеме, высоком доверии к лечащему врачу, четком понимании сути лечения и заинтересованности пациента в выздоровлении.

Приверженность лечению при остром синусите не имела достоверных различий в зависимости от пола (из пролеченных 113 мужчин — 90,3 % и 57 женщин — 93 % были приверженными лечению, $p = 0,557$).

Оценивая показатель приверженности лечению в зависимости от возраста пациентов, всех пациентов разделили на 4 возрастные группы: до 29, 30–39, 40–49, 50 и старше (таблица 2).

Таблица 2. — Оценка приверженности лечению пациентов с острым синуситом на амбулаторно-поликлиническом этапе в зависимости от возраста

Возраст	Приверженные, n (%)
До 29 лет	32 (20,6)*
30–39 лет	54 (34,8)*, **, ***
40–49 лет	39 (25,1)**
50 лет и старше	30 (19,5)***

* — достоверность различий $p < 0,05$ между группами до 29 и 30–39 лет;
 ** — 30–39 и 40–49 лет;
 *** — 30–39 и 50 лет и старше.

При анализе данных таблицы 2 получены следующие результаты: достоверно приверженными лечению острого синусита оказались пациенты возрастной группы 30–39 лет, причем относительно всех возрастных групп ($p < 0,05$).

Выполнена оценка приверженности лечению у пациентов с острым синуситом в зависимости от степени его тяжести. Обращений пациентов с тяжелым течением острого синусита и его осложнениями за период наблюдения не было. Все обратившиеся имели легкое и среднетяжелое течение заболевания. Из них 17 человек были госпитализированы для стационарного лечения по определенным показаниям. Остальные 153 человека не требовали госпитализации либо отказались от госпитализации.

Приверженными лечению среди пациентов с легкой степенью тяжести основного заболевания оказались 125 человек (92,6 %), что достоверно больше, чем у пациентов со средней степенью тяжести ($n = 30$; 85,7 %; $p < 0,05$). Данный показатель свидетельствует о том, что к развитию заболевания средней степени тяжести приводит низкая приверженность пациентов лечению на ранних этапах заболевания.

При оценке приверженности на основании распространенности процесса в околоносовых пазухах пациенты с острым синуситом были распределены на 5 групп: с острым верхнечелюстным синуситом, фронтальным синуситом, полисинуситом, этмоидальным синуситом, пансинуситом. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. — Приверженность лечению у пациентов в зависимости от вида синусита на амбулаторно-поликлиническом этапе, n (%)

Баллы по опроснику Мориски–Грина	Распространенность процесса в околоносовых пазухах, n (% приверженности к лечению)				
	верхнечелюстной синусит	фронтальный синусит	полисинусит	этмоидальный синусит	пансинусит
1 (1-я группа)	–	2 (8,4)	–	–	1 (4,0)
2 (1-я группа)	5 (4,9)	–	1 (5,6)	–	2 (8,0)
3 (2-я группа)	2 (2,0)	1 (4,2)	1 (5,6)	–	–
4 (3-я группа)	95 (93,1)	21 (87,5)	16 (88,9)	1 (100)	22 (88,0)

При анализе полученных данных (таблица 3) по баллам теста Мориски–Грина достоверности различий в зависимости от распространенности воспалительного процесса в околоносовых пазухах не выявлено. Высокий процент приверженности отмечен во всех группах пациентов.

Учитывая постоянный страх пациентов в отношении пункций верхнечелюстных пазух (физическая боль, боязнь некомпетентности медперсонала), оценена приверженность данному виду лечения. Пункции верхнечелюстных пазух предлагались пациентам с верхнечелюстным синуситом, а также с поли- и пансинуситом. Выполнено 37 пункций верхнечелюстных пазух данным пациентам, приверженность пациентов выполнению данного вмешательства составила 27,6 %, что является низким показателем. При анализе приверженности в зависимости от распространенности процесса в околоносовых пазухах получены следующие результаты: приверженными оказались 28 пациентов из 102 (27,5 %) с верхнечелюстным синуситом; 7 из 25 с пансинуситом (28 %); достоверной разницы не обнаружено ($p > 0,05$). Достоверно меньше приверженность пункциям оказалась у пациентов с полисинуситом — 2 из 18 (11,1 %), $p < 0,05$. Низкая приверженность пункциям верхнечелюстных пазух нивелируется высокой приверженностью медикаментозному лечению острого синусита (таблица 3), однако способствует увеличению средних сроков временной нетрудоспособности у данных пациентов в среднем на $3,7 \pm 1,24$ дня.

Однако интересным оказался тот факт, что женщины более привержены пункциям (21 из 57, 36,8 %), у мужчин же приверженность данному виду лечения очень низкая — 19 из 113 (16,8 %; $p = 0,004$; $\chi^2 = 8,446$).

Правильная оценка пациентом своего состояния, тесное сотрудничество с врачом являются залогом приверженности. Пациент выстраивает сотрудничество с врачом и соблюдает медицинские рекомендации только тогда, когда имеет четкое понимание болезни, последствий для здоровья, пользы лечения. С практической точки зрения такой результат возможен при четком подходе врача к решению проблемы, учитывая сложность патологии, сопутствующие заболевания, длительность процесса. Однако даже самое современное лечение, назначенное высококвалифицированным врачом, не позволит получить должный эффект, если пациент не настроен на него.

Выводы:

1. Высокий уровень приверженности лечению острого синусита на амбулаторно-поликлиническом этапе показали 91,2 % пациентов ($p < 0,05$) возрастной группы 30–39 лет, причем относительно всех возрастных групп ($p < 0,05$), вне зависимости от гендерных различий (из пролеченных 113 мужчин — 90,3 % и 57 женщин — 93 % были приверженными лечению), распространенности воспалительного процесса в околоносовых пазухах ($p < 0,05$).

2. Низкая приверженность пункциям верхнечелюстных пазух (27,6 %) нивелируется высокой приверженностью медикаментозному лечению острого синусита, однако способствует увеличению средней нетрудоспособности у данных пациентов в среднем на $3,7 \pm 1,24$ дня.

3. Приверженными к лечению среди пациентов с легкой степенью тяжести основного заболевания оказались 125 человек (92,6 %), что достоверно больше, чем у пациентов со средней степенью тяжести ($n = 30$; 85,7 %, $p < 0,05$). При низкой приверженности пациентов лечению необходимо рекомендовать стационарное лечение.

Литература

1. Карпова, Е. П. Местная антибактериальная терапия синусита у детей / Е. П. Карпова // 1 Всерос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2005. — С. 239.
2. Гаращенко, Т. И. Элиминационная терапия в лечении и профилактике ОРВИ у детей / Т. И. Гаращенко, Е. В. Шишмарева // Рос. оториноларингол. — 2008. — № 6. — С. 13.
3. Пискунов, С. З. Лечебная тактика при риногенных орбитальных осложнениях / С. З. Пискунов, И. В. Тарасов, И. Г. Медведкова // Рос. ринология. — 1995. — № 2. — С. 48–49.
4. Лопатин, А. С. Возбудители верхнечелюстного синусита у пациентов, направленных на стационарное лечение / А. С. Лопатин // Рос. ринология. — 2002. — № 2. — С. 103–105.
5. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // NEM J. — 2005. — № 353. — P. 487–497.
6. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // Med. Care. — 1986. — Vol. 24, № 1. — P. 67–74.
7. Recent trends in cost-related medication nonadherence among stroke survivors in the United States. / D. A. Levine [et al.] // Ann. Neurol. — 2013. — Vol. 7, № 2. — P. 180–188.

ADHERENCE TO TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE SINUSITIS IN THE OUTPATIENT STAGE

Salivonchik E. I.¹, Salivonchik D. P.²

¹Institution of Health “Medical Service DFaL Ministry of Internal Affairs for the Gomel Region”, Gomel, Republic of Belarus;

²Educational Establishment “Gomel State Medical University”, Gomel, Republic of Belarus

A high level of adherence to treatment of acute sinusitis at the outpatient stage was shown by 91.2 % of patients ($p < 0.05$), aged 30–39 years, compared to all age groups ($p < 0.05$), outside depending on gender differences (out of the treated 113 men — 90.3 % and of 57 women — 93 % were committed to treatment), the prevalence of the inflammatory process in the paranasal sinuses ($p < 0.05$). Low adherence to maxillary sinus punctures (27.6 %) is leveled by a high adherence to medical treatment of acute sinusitis, but it contributes to an average increase in average disability in these patients by 3.7 ± 1.24 days. Among patients with mild severity of the underlying disease, 125 people (92.6 %) were committed to treatment, which is significantly more than patients with moderate severity ($n = 30$; 85.7 %; $p < 0.05$). With low patient adherence to treatment, inpatient treatment should be recommended. The patient builds cooperation with the doctor and complies with medical recommendations only when he has a clear understanding of the disease, health effects, benefits of treatment: this result is possible with a clear approach to the problem, considering the complexity of the pathology, concomitant diseases, the duration of the disease.

Keywords: acute sinusitis, adherence, puncture of the maxillary sinuses.

Поступила 23.07.2018

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ПРИ ТЕРРОРИСТИЧЕСКОМ АКТЕ

Грачев С. Ю., Суковатых А. Л., Новикова Н. П., Куриленко Е. Х.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь,

Реферат. Темой данной статьи является организация и клинические принципы оказания экстренной помощи при террористических актах. Обсуждается деятельность службы скорой помощи, приемных отделений стационаров, клинических отделений, их взаимодействие с общими проблемами. Указаны организационные принципы и диагностические направления действий экстренных служб при террористических актах.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, медицина критических состояний, неотложная медицина, медицина катастроф, терроризм, множественное поражение, массовое поражение, проблемы и взаимодействие.

Введение. Пациенты с критическими повреждениями имеют наилучшие шансы на выживание при оказании высококачественной медицинской помощи с первых минут после травмы или поражения иного рода. Большинству пострадавших от травм экстренную помощь оказывают бригады скорой медицинской помощи (СМП), которые отвечают за оказание помощи и транспортировку пациента в соответствующее медицинское учреждение [10].

Оказание медицинской помощи в догоспитальных условиях связано с рядом трудностей, не встречающихся в стационаре. Токсические вещества наряду с условиями окружающей среды и климата могут представлять дополнительные опасности для пациентов, а также для медицинских работников. Если пациент заблокирован в искореженном транспортном средстве или разрушенном здании, необходима координация между медиками и спасателями. На догоспитальном этапе требуется оказание высококачественной помощи в суровых неблагоприятных ситуациях, нередко в течение длительного времени [9].

Роль службы СМП гораздо более сложна, чем просто транспортировка пострадавшего в медицинское учреждение. Однако не везде экстренную помощь на догоспитальном этапе оказывают врачи. В США за первичную диагностику и лечение пострадавших отвечают специально обученные сотрудники, т. н. «парамедики» [3]. Опыт нескольких последних десятилетий показал, что парамедики могут безопасно выполнять многие вмешательства, которые ранее выполнялись только врачами или фельдшерами.

По мере развития службы СМП и проведения дополнительных исследований догоспитальной помощи вопрос теперь формулируется так: не «что СМП может сделать для пациента с травмой в догоспитальных условиях?», а «что СМП должна сделать?».

Современная служба СМП включает ряд сложных компонентов. Ее основные элементы: персонал, оборудование, связь, средства транспортировки, медицинский контроль и постоянный процесс улучшения качества. Когда эти компоненты объединяются в различных сочетаниях, образуется система службы СМП. Она представляет собой важнейший компонент системы оказания экстренной помощи при чрезвычайных ситуациях (ЧС).

До недавнего времени случай множественного (МнП) или массового поражения (МасП) рассматривался как логистическая и административная проблема, которая сводилась к доставке службой скорой помощи потока большого числа пациентов в экстренные службы стационаров. Считалось, что помощь пострадавшим в этих ситуациях аналогична обычной повседневной практике, за исключением выполнения сортировки и определения приоритетов оказания помощи [1, 2].

Этот взгляд разительно изменился после событий 11 сентября 2001 г. и волны городского терроризма, которая прокатилась по миру на рубеже столетий. Сегодня персонал экстренных служб знает, что независимо от расположения, размера и хирургических возможностей их подразделений МасП является не отдаленной возможностью, а ощутимой угрозой. В то же время ряд крупномасштабных природных катаклизмов, особенно цунами в Юго-Восточной Азии в декабре 2004 г. и ураган Катрина, который разрушил Новый Орлеан в августе 2005 г., привлек общественное внимание к медицинскому реагированию на эти катастрофы. Прогнозирование стихийных бедствий и готовность к ним стали приоритетами, и организации здравоохранения призваны участвовать в этих усилиях не только в своих учреждениях, но и на региональном и национальном уровне.

МасП является уникальным вызовом системе здравоохранения, потому что большая нагрузка ранеными оказывает прямое влияние на способность предоставлять высококачественную медицинскую помощь пациентам с тяжелыми повреждениями. Более того, при городском терроризме медицинский персонал сталкивается с необычными видами повреждений и уникальными клиническими проблемами, не встречающимися в повседневной практике. Подготовка к таким ситуациям требует не только специального планирования и тренировки, но, что важнее, другого мышления [4, 7].

Цель работы — выявление аспектов экстренного реагирования, которые непосредственно влияют на помощь пациенту и в силу этого особенно важны для экстренных служб.

Основные принципы организаций экстренной помощи на догоспитальном этапе при чрезвычайной ситуации

Чтобы у пострадавшего были наилучшие шансы на выживание, догоспитальная помощь должна быть оптимизирована. Простая тактика персонала СМП «хватай и вези» оставляет пациента без поддержки жизненных функций на время транспортировки в стационар [5, 6]. Современная догоспитальная помощь должна включать следующие «золотые принципы»:

- Быстрое обследование для выявления опасных для жизни повреждений.
- Ключевые вмешательства на месте происшествия, включая обеспечение проходимости дыхательных путей, вспомогательное дыхание с назначением кислорода, остановку наружного кровотечения и т. д.
- Быструю транспортировку в ближайшее подходящее учреждение.

Программа ATLS (Advanced trauma life support) и ее модификация PHLS (Pre-Hospital Trauma Life Support) предполагают, что оптимальная догоспитальная помощь будет оказана при соблюдении 14 важнейших принципов [12, 13]:

1. Убедитесь в безопасности сотрудников СМП и пациента.
2. Оцените ситуацию на месте происшествия, чтобы определить потребность в дополнительных ресурсах.
3. Выясните механизмы, вызвавшие повреждение.
4. Используйте первичный осмотр для выявления опасных для жизни состояний.
5. Обеспечьте адекватную проходимость дыхательных путей, сохраняя стабильность шейного отдела позвоночника.
6. Поддерживайте дыхание и осуществляйте ингаляцию кислорода, чтобы обеспечить $SpO_2 > 95\%$.
7. Остановите всякое значительное наружное кровотечение.
8. Проведите начальное лечение шока, включая восстановление и поддержание нормальной температуры тела и правильное шинирование скелетно-мышечных повреждений.
9. Предусмотрите (по возможности) использование пневматического противошокового костюма у пациентов с декомпенсированным шоком (АДср. < 90 мм рт. ст.).
10. Поддерживайте спину руками, пока пациент не будет иммобилизован на рентгенонегативном щите-носилках.
11. Начинайте транспортировку пациентов с критическими повреждениями в ближайшее подходящее учреждение не позднее 10 мин после прибытия на место происшествия.
12. Начинайте инфузионную терапию подогретыми растворами по дороге в принимающее учреждение.
13. Соберите анамнез и выполните повторное обследование (вторичный осмотр), когда опасное для жизни состояние будет купировано или исключено.
14. Прежде всего, не причиняйте дополнительного вреда.

Этот подход к оказанию экстренной помощи значительно улучшает исходы при массовых поражениях. В исследовании из Тринидада и Тобаго сравнивалась общая смертность пациентов с травмой после введения обучения ATLS и в предшествовавший этому период. Авторы документировали снижение смертности приблизительно на 33 % после обучения персонала СМП по этой программе [3].

Догоспитальная помощь развивается и прогрессирует, экстренная медицинская помощь начинается не у ворот больницы, а в домах, на улицах и в местах стихийного бедствия. Сотрудники СМП являются первыми представителями медицины, которых видят пострадавшие до того, как они прибудут в стационарные медицинские учреждения. Действия медиков «первого контакта» в огромной степени влияют на исходы и качество жизни наших пациентов [8, 17].

Особенности экстренной медицинской помощи при массовых поражениях

Чрезвычайные ситуации можно классифицировать согласно их происхождению (природные или техногенные), продолжительности, местоположению, частоте и другим характеристикам. Размах происшествия можно определить и по уровню экстренного ответа, требуемого для того, чтобы справиться с потоком пострадавших, а не по их абсолютному числу. Происшествия *I уровня* требуют только местных ресурсов, тогда как *происшествия II и III уровня* требуют ресурсов в рамках региона или государства соответственно, что показывает возрастающий масштаб событий. Эта классификация ретроспективна и поэтому более удобна для анализа происшествий, чем для ответа на развивающееся бедствие в реальном времени.

С позиции оказания экстренной помощи наиболее важное различие имеется между происшествиями с *множественными (МнП)* и *массовыми (МасП)* жертвами. Число пострадавших при происшествии с *множественным жертв* ограничено, так что система здравоохранения способна выдержать это, используя местные ресурсы без помощи извне. Происшествия с *массовыми жертвами* превышает возможности одного стационарного учреждения [16].

Количественное определение происшествий с множественными и массовыми жертвами различается от учреждения к учреждению, т. к. оно зависит от местных ресурсов. Многие авторы отмечают, что два одновременно доставленных пациента с тяжелыми повреждениями могут перегрузить маленькую больницу, но часто забывают, что *даже в специализированных травматологических центрах обычный диапазон реагирования на травматические случаи в нормальные рабочие часы не превышает 4–5 пациентов с тяжелыми повреждениями, поступивших одновременно*. Увеличение притока пострадавших потребует мобилизации дополнительных бригад и ресурсов вне повседневного диапазона экстренной помощи. Различие между разными степенями происшествия с множеством жертв менее важно, чем фундаментальное разли-

чие между происшествием с множеством жертв (которое предполагает полностью функционирующую систему оказания помощи) и массовым поражением (когда эта система нарушена или разрушена) [11].



Рисунок 1. — Результаты компьютерного моделирования потока жертв от взрыва бомбы в городских условиях через службы, оказывающие экстренную помощь в травматологическом центре первого уровня

Модель демонстрирует соотношение между нагрузкой пострадавшими (число критически пострадавших, прибывающих ежечасно) и доступностью помощи (уровень помощи одному пациенту во время обычного рабочего дня принят за 100 %), имеющее сигмовидную форму. Верхняя плоская часть кривой соответствует происшествию с множеством жертв, нисходящая часть показывает ситуацию массового поражения, а нижняя плоская часть демонстрирует крупное бедствие. Пиковая емкость травматологических активностей госпиталя — это максимальная нагрузка критически пострадавшими, с которой можно справиться без резкого падения уровня помощи.

Как масштаб происшествия влияет на объем экстренной помощи? Опытные специалисты знают, что увеличение нагрузки пострадавшими сверх определенного предела приводит к истощению медицинских ресурсов. Нагрузка пострадавшими определяется количественно не только по общему числу пациентов, поступивших во время происшествия, но также, что более важно, *по частоте их поступления*. Полноценная экстренная помощь должна обеспечить каждого поступившего в критическом состоянии пострадавшего хирургической бригадой, реанимационной палатой, обследованием на томографе. Точка, за которой этот уровень помощи не может поддерживаться для вновь прибывших, показывает *пиковую емкость* экстренной службы больницы. Используя подобное определение, можно установить пиковую емкость каждой связанной с травмой службы стационара [14].

При происшествии с *множеством жертв* нагрузка пострадавшими ниже пиковой емкости, и поэтому экстренная помощь в больнице не страдает. При *массовом поражении* нагрузка пострадавшими превышает пиковую емкость одного учреждения. Таким образом, термин «массовое поражение» подразумевает постепенное истощение службы экстренной помощи в больнице, что приводит к снижению уровня помощи тяжелораненым. При крупной медицинской катастрофе нагрузка пострадавшими превышает пиковую емкость до такой степени, что экстренная помощь отдельным пациентам с угрожающими жизни травмами становится невозможной из-за огромного числа травмированных, что делает доступ к медицинской помощи нереальным. Недавно опубликованные результаты компьютерного моделирования [16] показывают воздействие увеличивающейся нагрузки пострадавшими на доступность травматологических активностей и ресурсов для тяжелораненых (рисунок 1). Эффективный ответ на бедствие увеличивает пиковую емкость травматологической помощи, сдвигая сигмовидную кривую вправо, что приводит к более постепенному истощению ресурсов вместо резкого падения уровня помощи.

Ключевая характеристика МасП состоит в том, что подавляющее большинство пострадавших имеет лишь минимальные повреждения. Независимо от причины или масштаба происшествия всего около 10–15 % выживших, поступивших для оказания помощи, ранены тяжело. Эти пациенты требуют максимальной по объему помощи и немедленно. Однако большинству остальных пострадавших, получивших минимальные или неэкстренные повреждения, немедленная помощь для спасения жизни не требуется или они могут перенести значительную задержку помощи.

Например, 11 марта 2004 г. в четырех пригородных поездах, находящихся на четырех станциях в Мадриде, одновременно взорвались десять бомб, при этом пострадали 2062 человека. В университетский госпиталь общего профиля Gregorio Marañon поступили 312 пострадавших в течение приблизительно 3 ч, но только 29 были в критическом состоянии и лишь семеро подверглись экстренной операции.

Таким образом, с точки зрения оказания экстренной помощи, ситуация МасП является ситуацией «поиска иголки в стоге сена»: небольшая группа пациентов с тяжелыми повреждениями, которые требуют немедленной помощи, распределена в гораздо большей группе пострадавших, которые могут выдержать задержку и даже до некоторой степени недостаточную помощь. Поэтому *основная задача ответа на бедствие состоит в предоставлении небольшой группе критически пострадавших помощи, уровень которой будет приближен к таковой в нормальных обстоятельствах*. Эта задача всегда должна осознаваться персоналом, но ее можно достигнуть только, перенеся медицинские активы и ресурсы с легко пострадавших на критически раненых.

Успех в случае террористического акта (взрыва бомбы в городских условиях) — это не только рационализация потока из 40 или 60 пострадавших через приемное отделение (в настоящее время оно должно рассматриваться как отделение скорой медицинской помощи стационара — ОСМПС), а скорее способность предоставить оптимальную помощь 4 или 5 тяжело (но обратимо) пострадавшим.

Взрывная травма в городских условиях

Взрывы — это химические, физические или ядерные реакции, сопровождающиеся очень быстрым высвобождением большого количества энергии. При взрыве различают 4 типа травм: первичные, вторичные, третичные и повреждения четвертого типа.

Повреждения первого типа происходят в результате взаимодействия первоначальной взрывной волны с телом пострадавшего, они представляют собой комбинацию волн напряжения и волн сдвига. Распространение волн напряжения в сочетании с местным воздействием значительных сил на мягкие ткани приводит к таким повреждениям, как повреждения легких взрывной волной. Эти повреждения представляют собой разрывы межальвеолярных перегородок, сопровождающиеся кровоизлияниями и нарушением целостности паренхимы. Разрывы висцеральной плевры могут привести к пневмотораксу и гемопневмотораксу. Первичная травма вызывает также волны сдвига, распространяющиеся аналогичным способом, что приводит к отрыву от связок и смещению паренхиматозных органов. Распространение волн этого типа внутри брюшной полости может привести к повреждению брыжейки и кишечника.

Вторичные повреждения обычно связаны с летящими предметами, приведенными в движение взрывом. Это проникающие и непроникающие ранения ударного типа.

Повреждения третьего порядка возникают при изменении положения тела в результате внешне-го воздействия на него взрывной волн. Это приводит к травматическим ампутациям и разможжениям, поскольку такие раны возникают в результате коллапса тканей.

Повреждения четвертого типа связаны с действием таких механизмов, как тепловые ожоги, вдыхание различных веществ с метаболическими нарушениями в результате действия радиации, тепла, а также химическими реакциями, возникающими в результате взрыва.

Взрывная травма — многоаспектный комплекс, который объединяет взрывные, проникающие, закрытые и ожоговые повреждения у одного и того же пациента. Это приводит к необычайно сложному профилю ранений. По сравнению с ежедневной гражданской травмой взрывы приводят к более тяжелым и сложным повреждениям, вовлекающим больше анатомических областей, потребляющим больше ресурсов госпиталя и сопровождающимся более высокой госпитальной смертностью. Ранение наполненных воздухом внутренних органов, являющееся прямым результатом взрывной волны, определяется как *первичное взрывное повреждение*. Проникающая травма от шрапнели или летающих фрагментов — это *вторичное взрывное повреждение*, а *третичное взрывное повреждение* возникает при ударе жертвы взрывной волной о стационарный объект.

Связанные с террором МасП становятся наиболее частыми «эталонными сценариями» для планирования и тренировки ответа на бедствие. Однако важно помнить, что подавляющее большинство взрывов в городах приводит к происшествиям с ограниченным числом пострадавших, которые не переполняют травматологические отделения и не истощают ресурсы соответствующих стационаров [16, 18, 19]. Координированные одновременные взрывы бомб в г. Мадриде в марте 2004 г. (2253 пострадавших, 191 погибший) и г. Лондоне в июле 2005 г. (приблизительно 700 пострадавших, 56 погибших), представляют собой умышленные попытки вызвать крупные и очень разрушительные события с тяжелой нагрузкой пострадавшими. Однако медицинский ответ на оба происшествия четко показал, что система здравоохранения большого столичного региона является эффективным буфером, распределяющим пострадавших между больницами. Хотя общее число живых пострадавших можно сопоставить с МасП, каждый вовлеченный госпиталь стол-

кнулся лишь с множеством жертв, т. е. массовое поражение на уровне конкретного медицинского учреждения превращалось в множественное. Исключением был взрыв посольства США в 1998 г. в г. Найроби (Кения), когда несколько тысяч пострадавших переполнили Национальный госпиталь Кениата, единственный работающий травматологический центр в городе [16].

Взрыв бомбы в городских условиях обычно означает тяжелую форму травмы. Смертность на месте происшествия также может быть очень высокой. *Три фактора* определяют общее число пострадавших и соотношение немедленных смертельных исходов: 1) размер взрывного устройства; 2) структурное повреждение здания; 3) детонация в помещении.

По сравнению со взрывом на открытом пространстве детонация в помещении приводит к увеличению смертности и тяжести повреждений (особенно повреждений легких ударной волной) среди выживших. Взрывная волна, которая быстро рассеивается на открытом пространстве, отражается от стен закрытого пространства, тем самым значительно усиливая повреждение. Сравнивая происшествия со взрывом бомб вне и внутри помещения, Leibovici et al. [18] показали шестикратное увеличение смертности и более чем двукратное увеличение первичной взрывной травмы среди выживших после взрывов в автобусе [19].

Террористы-смертники особенно опасны, т. к. они специально нацелены на скопления людей в помещениях или большие собрания в открытых местах, чтобы взрывной эффект был максимальным. Типичный жилет с взрывчаткой, который несет на теле террорист-смертник, содержит 5–12 кг в тротиловом эквиваленте. К заряду добавлено множество маленьких металлических объектов, таких как иглы, шурупы и болты, чтобы усилить вторичные взрывные повреждения. Взрыв смертелен для бомбиста и в зависимости от обстоятельств детонации приводит к 50–150 жертвам. Немедленная смертность составляет примерно 10 % на открытом пространстве и до 40–50 % в заполненном автобусе [12, 13].

Экстренная помощь на догоспитальном этапе

Развитие событий на месте происшествия с множеством жертв, как правило, начинается с хаоса непосредственно после провоцирующего события (например, взрыва бомбы, панического бегства на стадионе или авиакатастрофы) и заканчивается возвращением к обычной повседневной деятельности. Понимание этой последовательности уместно для планирования эффективного медицинского ответа как на месте происшествия, так и в стационаре [5, 6].

Начальная фаза «хаоса» начинается с провоцирующего события и заканчивается тогда, когда догоспитальная служба начинает действовать на месте происшествия. Признаком этой фазы является отсутствие организованных медицинских усилий. С точки зрения оказания экстренной помощи жертвы с минимальными повреждениями, «ходячие раненые», а также жертвы с острыми стрессовыми реакциями покидают место происшествия и сами добираются в ближайший госпиталь, часто при помощи родственников, посторонних людей и даже общественного транспорта. Эти жертвы создают первую из трех волн пострадавших (рисунок 2), прибывающих в стационары при городском происшествии с множеством жертв. Они не получают никакой догоспитальной помощи и обычно имеют низкие индексы тяжести травмы.

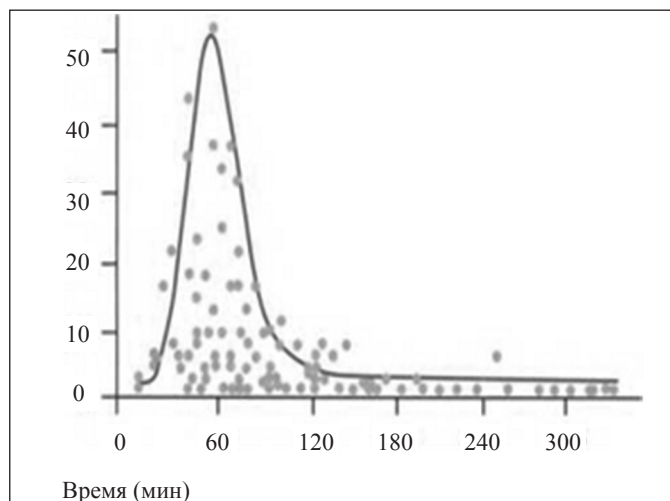


Рисунок 2. — Балльная оценка тяжести травмы (155) и время прибытия в госпиталь 128 жертв взрыва бомбы террористом-смертником в открытом городском пространстве (г. Иерусалим, сентябрь 1997 г.)

График иллюстрирует три типичные волны пострадавших: первоначальная небольшая группа легко раненых, основной поток пострадавших с повреждениями широкого спектра тяжести и долгий «ручеек» поздних поступлений [16].

Организованная фаза начинается тогда, когда догоспитальная служба берет на себя руководство на месте происшествия и начинает организовывать медицинскую помощь. Первейшей задачей на месте происшествия является начало эффективной полевой сортировки, которая выявит жертвы с угрожающими жизни повреждениями, и организация их приоритетной транспортировки в стационары. Выполняя сортировку и обозначая приоритеты транспортировки, врач СМП на месте происшествия способствует сокращению предотвратимой смертности. Защищенность и безопасность медицинских бригад также является важнейшим соображением и должна быть гарантирована до начала какой-либо медицинской деятельности на месте происшествия. Одним из признаков городского терроризма является феномен «второго удара», когда бригады специалистов, пытающихся оказать помощь жертвам первого взрыва, поражаются следующим взрывом в том же месте. Продолжительность фазы работы на месте происшествия зависит от масштаба происшествия, наличия разрушенных построек и потребности в длительном извлечении. Она заканчивается, когда с места происшествия увозится последний пострадавший.

Последняя фаза — это трудно определяемый во времени период, в течение которого легко пострадавшие, которые сначала ушли с места происшествия, но спустя много часов решают обратиться за медицинской помощью, часто под давлением семьи и друзей. Они обычно обращаются с поверхностными ссадинами, небольшими травмами голосового аппарата, многие из них жалуются на симптомы, связанные с острой стрессовой реакцией или расстройством.

Типичное развитие событий при городском происшествии с множеством жертв предполагает три волны пострадавших, поступающих в стационары (рисунок 2): небольшая группа ранних поступлений пациентов с минимальными повреждениями, которые ушли с места происшествия до прибытия медицинской помощи, основная нагрузка жертвами с повреждениями широкого спектра тяжести, и наконец, медленный поток поздних обращений через много часов, обычно с минимальными физическими повреждениями или острыми стрессовыми реакциями.

Экстренная помощь на месте происшествия

Сообщения о прошлых происшествиях показывают, что временной интервал от травмы до специализированной помощи является ключевым фактором, определяющим смертность. Поэтому особую важность имеет быстрая и определяемая приоритетом транспортировка в стационар.

В недавно опубликованном обобщенном израильском опыте больших серий взрывов бомб в городах среднее время до транспортировки последнего тяжело пострадавшего с места происшествия составило 16 мин с момента взрыва [15, 18]. Акцент делается на определении правильных приоритетов для транспортировки пострадавших в стационар. Однако нельзя забывать о вмешательствах, которые должны быть выполнены на месте происшествия (или на пути в больницу) — это обеспечение проходимости дыхательных путей, вентиляция и остановка наружного кровотечения.

Поддержание проходимости дыхательных путей (с защитой шейного отдела позвоночника) является наиболее важным вмешательством у тяжело пострадавших, которых можно спасти. Значительная часть жертв с нарушенной проходимостью дыхательных путей подвергается эндотрахеальной интубации и ИВЛ [5, 6].

При происшествиях с множеством жертв в отдаленной или сельской местности оказание помощи часто задерживается из-за ограниченных возможностей и больших расстояний. Это может потребовать оказания некоторых видов экстренной помощи на месте происшествия. Именно в этих ситуациях имеет значение развертывание бригады интенсивной терапии на месте происшествия. Особым случаем является происшествие с множеством жертв на стадионе, в аэропорту или любом другом месте, где доступ к пострадавшим и эвакуация с места происшествия сильно ограничены физической стесненностью. Медицинская помощь на месте таких происшествий обычно сочетает элементы городского и удаленного сценария.

Сортировка на месте происшествия [9]

Сейчас существует три основных алгоритма сортировки на месте происшествия с множеством жертв: простая сортировка и быстрое лечение (Simple Triage and Rapid Treatment — START — главным образом в США), сортировочное сито (Triage Sieve — Великобритания, и Careflight — Австралия). Независимо от используемого специфического алгоритма задача состоит в применении простого протокола для быстрой сортировки пострадавших в соответствии с приоритетами транспортировки и лечения.

Алгоритм START был разработан в 1983 г. госпиталем Ноаг и береговой пожарной службой Нью-Йорка и был модифицирован в 1994 г. Пострадавшие сортируются на четыре категории: 1) требующие немедленной помощи по жизненным показаниям; 2) лица, помощь которым может быть отсрочена; 3) пострадавшие с минимальными повреждениями; 4) умершие. Все ходячие пострадавшие расцениваются как лица с минимальными повреждениями. Неспособные ходить пострадавшие с пальпируемым пульсом на лучевой артерии, которые выполняют инструкции, относятся к лицам, помощь которым может быть отсрочена. Жертвы с отсутствием дыхания считаются умершими, а все остальные относятся к группе пациентов,

требующих немедленной помощи. Для облегчения и ускорения процесса сортировки используются цветные кодовые бирки. Система JumpSTART является адаптацией алгоритма START к пострадавшим детям.

Различия между тремя системами полевой сортировки минимальны, т. к. они применяют принципиально сходные клинические данные с небольшими вариациями. Например, сортировочное сито использует повторное заполнение капиллярного русла (т. н. «время бледного пятна») или частоту пульса вместо пальпируемого пульса на лучевой артерии как гемодинамический сортировочный признак.

Заключение. Среди хаоса и эмоционального напряжения, характерных для ЧС, персонал экстренных служб не должен терять понимания своей основной задачи. Эта задача состоит в предоставлении критически пострадавшим пациентам такого уровня помощи, который сравним с таковой, оказываемой подобным пациентам в обычных условиях. Задача экстренных служб при массовом поражении — это сохранение четкой структуры оказания помощи тяжелораненым, той структуры, которая является полем их повседневной деятельности и специальных навыков. Сохранение способности оказывать такую помощь высокого уровня относительно небольшой группе тяжелораненых пациентов является основной проблемой всей работы медиков в условиях чрезвычайной ситуации, обусловленной террористическим актом.

Сообщения о прошлых массовых поражениях указывают на то, что, при эффективном планировании и подготовке современные городские системы оказания помощи при ЧС весьма эффективны и способны поддерживать высокий уровень помощи лицам с критическими повреждениями. Реагирование на теракты на Олимпийских играх в Атланте в 1996 г.; на пожар в ночном клубе в Род-Айленде в феврале 2003 г.; и наконец, на террористический акт в минском метро 11 апреля 2011 г., являются примерами высокой эффективности хорошо подготовленных систем экстренной медицинской помощи при большой нагрузке пострадавшими. Гарантия эффективного ответа на массовое поражение с исходами, которые сравнимы с таковыми при обычной повседневной деятельности, является обязанностью каждого сотрудника экстренных служб как догоспитального, так и госпитального этапов.

Тема готовности организаций здравоохранения к ликвидации последствий бедствий в нашу эпоху глобального терроризма и природных катаклизмов является весьма актуальной. Реалии современной жизни обязывают изучать и анализировать наши возможности на всех уровнях оказания экстренной медицинской помощи при внезапном появлении множества или массы пострадавших. Ключевые клинические концепции подготовки и ответа на чрезвычайную ситуацию заключаются в следующем:

1. Концентрация не на абсолютном числе жертв, а на том, как организуется работа учреждения, чтобы соответствовать как числу, так и частоте прибытия пострадавших. Целесообразно различать происшествия с *множеством пострадавших (МнП)*, когда имеется напряжение ресурсов госпиталя, но с сохранением оптимального лечения, и случаи *массового поражения (МасП)*, когда ресурсы данного учреждения истощаются и требуются значительные изменения в сортировке и приоритетах лечения.

2. Большинство городских взрывных происшествий с множеством пострадавших дает немного тяжелораненых по отношению к тем, кто был убит или ранен легко. Процесс сортировки, при котором некоторые пострадавшие признаются критическими и требующими специализированной помощи, необходимо рассматривать как продолжительный и динамический.

3. Врачи стационаров, обычно работающие в операционных и реанимации, должны быть лидерами комплексного ответа на происшествие. В случае массового или множественного поражения они осуществляют заранее разработанный план реагирования, будучи полностью в курсе упомянутых выше концепций.

4. Целесообразно представлять т. н. «пиковую емкость» стационара как точку, когда ресурсы переполнены так, что вновь прибывающим пострадавшим не может быть оказана оптимальная помощь. Необходимо заранее предусмотреть возможные варианты количественного усиления системы для сохранения адекватного функционирования.

Литература

1. Жидков, С. А. Алгоритм оказания медицинской помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой на догоспитальном этапе : инструкция по применению № 023-0310 / С. А. Жидков, В. Е. Корик ; Министерство здравоохранения Респ. Беларусь. — Минск, 2010. — С. 10–12.

2. Багненко, С. Ф. Основные положения концепции развития скорой помощи в Российской Федерации / С. Ф. Багненко // Скорая мед. помощь. — 2009. — № 102. — С. 50–54.

3. Борчук, Н. И. Опыт организации экстренной медицинской помощи при катастрофах за рубежом / Н. И. Борчук // Мед. новости. — 2000. — № 7. — С. 23–25.

4. Грачев, С. Ю. Основные принципы оказания помощи на догоспитальном этапе пострадавшим с сочетанной травмой / С. Ю. Грачев, А. Л. Суковатых, Е. Х. Куриленко // Состояние и перспективы службы скорой медицинской помощи в Республике Беларусь : материалы Респуб. науч.-практ. конф. — Минск, 2010. — С. 43–49.

5. Грачев, С. Ю. Особенности оказания помощи пожилым пострадавшим с сочетанной травмой на догоспитальном этапе / С. Ю. Грачев, А. Л. Суковатых, Е. Х. Куриленко. — Минск : «Arg Medica», 2010. — С. 6–10.

6. Грачев С. Ю. Шок. Лекция для врачей скорой помощи / С. Ю. Грачев // Медицина. — 2008. — № 3. — С. 20–25.
7. О концепции развития службы скорой медицинской помощи в Республике Беларусь / С. Ю. Грачев [и др.] // Столетие службы скорой медицинской помощи г. Минска: проблемы, достижения, перспективы : материалы междунар. науч.-практ. конф. — Минск, 2010. — С. 138–142.
8. Место скорой помощи в системе медицины критических состояний / С. Ю. Грачев [и др.] // Экстренная медицина. — 2012. — № 1. — С. 17–24.
9. Основные принципы оказания помощи на догоспитальном этапе пострадавшим с сочетанной травмой / С. Ю. Грачев [и др.] // Экстренная медицина. — 2012. — № 2. — С. 49–56.
10. Инструкция о порядке организации деятельности службы скорой (неотложной) помощи : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь № 110 от 12.10.2009. — Минск, 2009. — 26 с.
11. Современные особенности планирования медико-санитарного обеспечения в различных чрезвычайных ситуациях / Е. Х. Куриленко [и др.] // Экстренная медицина. — 2012. — № 3. — С. 29–38.
12. Лечебно-диагностический алгоритм оказания экстренной медицинской помощи пострадавшим в ЧС с сочетанной и множественной травмой : метод. рекомендации № 32 / Комитет здравоохранения г. Москвы, РФ. — 2000. — 21 с.
13. Марино, П. Интенсивная терапия / П. Марино. — М., 1998. — 640 с.
14. Методические указания по работе приемных отделений стационарных лечебно-профилактических учреждений : утв. приказом Комитетом здравоохранения Мингорисполкома № 613 от 15.10.2004. — 24 с.
15. Морган, Дж. Э. Клиническая анестезиология. Т. 2 / Дж. Э. Морган-мл., М. С. Михал. Л. — М. : Бином. — 2001. — 430 с.
16. Мур, Э. Травма. Т. 1 / Э. Мур, Л. Мэттокс, Д. Феличиано. — М. : Практика, 2010. — С. 154–198.
17. Программа развития здравоохранения Республики Беларусь на 2006–2010 годы : утв. постановлением Совета Министров Республики Беларусь 31.08.2006 № 1116. — Минск, 2006.
18. Дрисколл, П. ABC обширной травмы. — 3-е изд. / П. Дрисколл, Д. Скиннер, Р. Эрлам. — London : BMG Publishing Group, 2007. — С. 394.
19. Smulders A. J. Disaster Medical Organization / A. J. Smulders [et al.]. — Oxford, 1980. — P. 59–64.

ORGANIZATION PRINCIPLES OF AMBULANCE MEDICAL CARE IN CASE OF TERRORISM

Gratchev S. J., Soukovatykh A. L., Novikova N. P., Kurilenko E. H.

State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

The paper determines the main organization and emergency service clinical principles in case of terrorism. Ambulance service, emergency department and clinical department’s activity, their interactions and common problems are discussed. Multiple trauma and massive trauma terms as a part of clinical triage are introduced. Organization criteria and diagnostic pathways in case of terrorism are performed.

Keywords: ambulance service, critical care medicine, emergency and disaster medicine, multiple trauma, massive trauma, terrorism, interactions and common problems.

Поступила 30.07.2018

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Романова О. Н.¹, Евтушенко В. В.², Сергиенко Е. Н.¹

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

²*Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Реферат. Сепсис является нечастым, но серьезным осложнением инфекций, которое может привести к полиорганной недостаточности и в ряде случаев, смерти пациента. Развитие сепсиса может произойти в любом возрасте, но дети особенно в возрасте до пяти лет, относятся к группе риска.

Спектр проявлений сепсиса колеблется от микробной инвазии кровотока или интоксикации с ранними признаками нарушения кровообращения — включая тахикардию, тахипноэ, периферическую вазодилатацию и лихорадку (или гипотермию) — до полномасштабного кровеносного коллапса с синдромом множественной дисфункции органов и смерти. Поэтому раннее распознавание и адекватная терапия улучшают исход патологического процесса.

Ключевые слова: сепсис, дети, гемодинамика.

На сегодняшний день своевременная диагностика и терапия сепсиса является важной проблемой здравоохранения во всем мире. Сепсис представляет собой опасное патологическое состояние, возникающее на

фоне массивного поступления различных возбудителей (бактерий, вирусов, грибов) в кровоток с возможным последующим развитием серьезных нарушений микроциркуляции (возникновением септического шока).

Несмотря на достигнутые успехи в понимании патофизиологии сепсиса, диагностике и разработке современных антибиотиков широкого спектра действия смертность от него продолжает оставаться высокой, особенно в случае развития септического шока. Согласно ВОЗ ежегодно во всем мире диагностируется около 1,5 млн случаев сепсиса и погибает свыше 500 тыс. пациентов. При сепсисе летальность составляет около 10 %, при септическом шоке — до 50 % [1, 2]. Сепсис является лидирующей причиной смертности пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации как в развивающихся, так и развитых странах. В настоящее время от сепсиса погибает каждый 10 ребенок и каждый 4 взрослый; каждый час отсроченной терапии сепсиса сопровождается повышением летальности на 9 %. При этом эффективная эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса позволяет в 1,5–2 раза предотвратить развитие септического шока и тем самым снизить летальность [2, 3].

При сепсисе патологический процесс в силу неадекватности защитных сил организма проявляется генерализованной диссеминацией инфекции с нарастающей общей иммунодепрессией, что приводит в последующем к развитию полиорганной недостаточности и нередко осложняется развитием септического шока.

В патогенезе шока при сепсисе имеют значение **три основных механизма**:

- снижение периферического сосудистого тонуса;
- прогрессирующая миокардиальная дисфункция;
- уменьшение объема циркулирующей крови вследствие повышенной сосудистой проницаемости и его секвестрации в микроциркуляторное русло.

Согласно данным литературы наиболее типичным вариантом гемодинамического профиля септического шока является гипердинамический, который характеризуется повышенным сердечным выбросом в сочетании со сниженным общим периферическим сосудистым сопротивлением. Поддержанию увеличенного сердечного выброса способствуют сниженный уровень постнагрузки и эндогенная гиперкатехоламинемия. Клинически гипердинамическому варианту соответствует фаза «**теплого шока**» — сухие, гиперемированные, теплые кожные покровы и умеренные проявления органной дисфункции.

Прогрессирование депонирования ОЦК в результате микроциркуляторных расстройств и миокардиальной дисфункции способствует снижению сердечного выброса с формированием картины «**холодного шока**», клинически это характеризуется тяжелой полиорганной недостаточностью, т. е. развитием гиподинамического варианта септического шока.

Длительность фаз септического шока не имеет определенных временных рамок и зависит как от особенностей макро-, так и микроорганизма, а также их взаимодействия.

Цель работы — оценка возможности использования показателей гемодинамики для диагностики септического шока и их прогностической значимости.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ случаев септического шока у детей в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии детской клинической инфекционной больницы в течение 2006–2016 гг. Наличие сепсиса и септического шока определяли по критериям NICE (2016).

В рамках дополнительного обследования согласно локальным протоколам кроме стандартных лабораторных исследований и рутинного мониторинга детям в отделении интенсивной терапии проводилось исследование центральной и периферической гемодинамики с помощью эхокардиографии и ультразвуковой доплерографии (далее — УЗДГ). Применялся УЗИ-аппарат SiemensSienna с конвексными датчиками 5–7,5 и 3,5–5 МГц и линейным датчиком 7,5 МГц. Эхокардиографическое исследование проводилось трансторакально с линейным определением конечно-диастолического и конечно-систолического размеров левого желудочка с последующим расчетом ударного объема, систолического индекса (далее — СИ), фракции изгнания (далее — ФИ). Нормальным показателем СИ считали 3,5–5,0 л/мин/м². ФИ оценивали, как нормальную при значениях 56–78 %. Преднагрузку левого желудочка определяли по показателю конечно-диастолического диаметра левого желудочка. Для оценки преднагрузки рассчитывали конечно-диастолический индекс (далее — КДИ). Нормальными значениями КДИ считали 50–84 мл/м². Постнагрузку оценивали по показателю удельного общего периферического сопротивления (далее — УОПС), который рассчитывали по упрощенной формуле: УОПС = Среднее артериальное давление / СИ. Нормальным считали уровень УОПС в пределах 1200–2400 дин×с×см⁻⁵×м² (800–1200 для детей от 0 до 12 мес.).

С помощью ультразвуковой доплерографии исследовались характеристики кровотока в брюшной аорте, почечных артериях, верхней брыжеечной артерии, чревном стволе и задней большеберцовой артерии. УЗДГ проводилась по стандартной методике с определением систолической (V_{\max}) и диастолической (V_{\min}) скоростей кровотока, рассчитывался индекс периферического сопротивления RI ($RI = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$).

Первое исследование гемодинамики проводилось в течение первых 12 ч после госпитализации. В дальнейшем мониторинг гемодинамики осуществлялся по показаниям. В последующем проводился анализ и сравнение показателей гемодинамики у пациентов с сепсисом без проявлений шока, с сепсисом, осложненным септическим шоком; у пациентов с выздоровлением и фатальным течением болезни.

Статистическую обработку проводили в зависимости от характера данных с помощью теста Хи-квадрат (χ^2), точного критерия Фишера, теста Манна–Уитни. В описательной статистике использовали представления данных в виде среднего значения (M)±стандартное отклонение (SD). Статистически значимой считали разницу при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Было отобрано 108 случаев, соответствующих критериям сепсиса. Возраст пациентов колебался от 1 мес. до 17 лет (медиана — 1 год 8 мес.). Девочек было 40 (37 %), мальчиков — 68 (63 %). У 81 ребенка течение сепсиса было без проявлений шока и у 28 пациентов заболевание осложнилось септическим шоком. Показатели центральной гемодинамики у детей с сепсисом представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Показатели центральной гемодинамики (M±SD) у пациентов с сепсисом

Показатель	Сепсис без шока (n = 80)	Сепсис с шоком (n = 28)
САД, мм рт. ст.	102,14±15,38	95,25±14,32
ДАД, мм рт. ст.	58,70±14,12*	48,21±14,62*
ЧСС, уд./мин	128,41±28,29*	160,29±22,65*
СИ, л/мин/м ²	5,34±1,91	5,64±2,04
ФИ, %	63,43±9,08	58,64±13,75
КДИ, мл/м ²	65,54±15,73	61,13±16,32
УОПС, дин×с×см ⁻⁵ ×м ²	1302,24±724,24	1004,56±458,97

* — статистически достоверная разница между группами ($p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни).

Примечания:

- 1) САД — систолическое артериальное давление;
- 2) ДАД — диастолическое артериальное давление;
- 3) ЧСС — частота сердечных сокращений;
- 4) СИ — систолический индекс;
- 5) ФИ — фракция изгнания;
- 6) КДИ — конечно-диастолический индекс;
- 7) УОПС — удельное общее периферическое сопротивление.

Показатели артериального давления (систолического и диастолического) были относительно ниже в группе пациентов с шоком. Разница по уровню диастолического артериального давления была достоверной. При индивидуальном анализе среди исследуемых пациентов артериальная гипотензия наблюдалась чаще у пациентов с септическим шоком, чем без проявлений шока (17,9 и 6,3 % соответственно, $p < 0,05$ по критерию χ^2).

Средние показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) были существенно выше у пациентов с шоком, чем у лиц с течением сепсиса без шока ($p < 0,05$). Тахикардия наблюдалась у 10,7 % пациентов с септическим шоком и 2,5 % без проявлений шока ($p > 0,05$).

Существенной разницы по средним показателям СИ, ФВ, КДИ и УОПС между группами пациентов не отмечалось ($p > 0,05$). Показатель СИ был повышен у 53,3 % пациентов без проявлений шока и у 53,6 % с шоком, снижение СИ наблюдалось соответственно у 16,0 и 7,1% обследуемых ($p > 0,05$). Сократительная функция левого желудочка (показатель ФВ) была снижена у 32,1 % лиц с шоком и 18,7 % пациентов с сепсисом без шока ($p > 0,05$). Преднагрузка левого желудочка (КДИ) была снижена у 25 % пациентов с септическим шоком, увеличена — у 10,7 %; в группе без проявлений шока данные изменения наблюдались соответственно у 22,7 и 12,1 % обследуемых ($p > 0,05$). Повышенный показатель УОПС достоверно чаще отмечался у пациентов с сепсисом без проявлений шока, чем у лиц с септическим шоком (28,8 и 10,7 % соответственно, $p = 0,038$ по критерию χ^2). Снижение показателя УОПС наблюдалось у 42,9 % пациентов с шоком и 30 % — без шока ($p < 0,05$).

Результаты исследования регионарного кровотока представлены в таблице 2. Наиболее существенные изменения наблюдались в индексах периферического сопротивления (RI) в чревном стволе, верхней брыжеечной и почечной артериях. У пациентов с шоком показатели RI в этих артериях были существенно

выше, чем при сепсисе без проявлений шока ($p < 0,05$). Следует отметить, что повышение показателя RI было обусловлено как снижением диастолической, так и нарастанием систолической скорости. Средние показатели кровотока в абдоминальной аорте, бедренной и задней тиббиальной артериях практически не отличались между группами пациентов с проявлениями шока и без такового.

Таблица 2. — Показатели периферической гемодинамики ($M \pm SD$) у пациентов с сепсисом

Сосуд/показатель	Сепсис без шока	Сепсис с шоком
Абдоминальная аорта		
V_{max} , М/с	1,33±0,42	1,51±0,46
V_{min} , М/с	0,13±0,10	0,10±0,09
RI	0,91±0,08	0,95±0,06
Чревный ствол		
V_{max} , М/с	1,41±0,55	1,52±0,41
V_{min} , М/с	0,33±0,25	0,26±0,18
RI	0,77±0,09*	0,84±0,10*
Почечная артерия		
V_{max} , М/с	0,73±0,29	0,91±0,45
V_{min} , М/с	0,19±0,10	0,17±0,18
RI	0,75±0,13*	0,88±0,12*
Верхняя брыжеечная артерия		
V_{max} , М/с	1,56±0,69	1,99±1,40
V_{min} , М/с	0,20±0,21	0,14±0,13
RI	0,89±0,10*	0,96±0,04*
Бедренная артерия		
V_{max} , М/с	0,64±0,28	0,90±0,48
V_{min} , М/с	0,06±0,03	0,05±0,03
RI	0,96±0,08	0,98±0,04
Задняя тиббиальная артерия		
V_{max} , М/с	0,35±0,22	0,31±0,25
V_{min} , М/с	0,06±0,04	0,04±0,01
RI	0,95±0,07	0,99±0,04

* — статистически достоверная разница между группами ($p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни).

В 12 случаях заболевание закончилось летально. У 10 умерших наблюдалось развитие септического шока и у 2 — проявления острой церебральной недостаточности; 10 мальчиков и 2 девочки; возраст от 1 мес. до 13 лет (медиана — 2,08 года). Медиана времени пребывания в стационаре составляла 72 ч (от 48 до 408 ч). Для оценки прогностических возможностей гемодинамических показателей, которые изучались, мы сравнили данные центральной и периферической гемодинамики на момент госпитализации у детей с различными последствиями болезни (выздоровление или летальный исход). У пациентов с неблагоприятными последствиями заболевания наблюдались относительно низкие показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и удельного периферического сопротивления (таблица 3). При этом различие по ЧСС было статистически значимым.

Артериальная гипотензия наблюдалась у 25 % среди пациентов с летальным исходом и у 7,3 % с благоприятным исходом заболевания ($p = 0,046$ по критерию χ^2). Тахикардия достоверно чаще отмечалась у детей с летальным исходом, чем у пациентов с выздоровлением (25 и 2,1 %, $p = 0,0004$). Показатель СИ был повышен у 54,9 % детей с благоприятным исходом заболевания и у 41,7 % — с летальным исходом, снижение СИ отмечалось соответственно у 12,1 и 25,0 % пациентов ($p > 0,05$).

В группе детей с неблагоприятным исходом заболевания чаще регистрировался сниженный показатель ФИ (41,7 против 19,8 % среди детей с выздоровлением, $p > 0,05$). Снижение преднагрузки (КДИ) чаще наблюдалось у детей с летальным исходом (41,7 против 20,9 % с выздоровлением), повышение показателя КДИ — у 10,7 % пациентов с неблагоприятным исходом и у 12,1 % с выздоровлением ($p > 0,05$). Показатель УОПС был снижен у 41,7 % детей с летальным исходом и у 36,5 % с выздоровлением; повышение данного показателя наблюдалось соответственно у 16,7 и 21,9 % детей ($p > 0,05$).

Таблица 3. — Показатели центральной гемодинамики (M±SD) у пациентов с различными последствиями заболевания

Показатель	Летальный исход	Выздоровление
САД, мм рт. ст.	93,3±18,2	101,2±14,8
ДАД, мм рт. ст.	46,8±21,4	57,1±13,6
ЧСС, уд./мин	158,5±31,5*	133,9±29,2*
СИ, л/мин/м ²	4,61±1,49	5,53±1,97
ФИ, %	55,2±16,9	63,0±9,4
КДИ, мл/м ²	55,9±17,4	65,4±15,5
УОПС, дин×с×см ⁻⁵ ×м ²	1201,6±662,6	1223,9±678,8
* — статистически достоверная разница между группами (p<0,05 по критерию Манна–Уитни).		

Примечания:

- 1) САД — систолическое артериальное давление;
- 2) ДАД — диастолическое артериальное давление;
- 3) ЧСС — частота сердечных сокращений;
- 4) СИ — систолический индекс;
- 5) ФИ — фракция изгнания;
- 6) КДИ — конечно-диастолический индекс;
- 7) УОПС — удельное общее периферическое сопротивление.

Среди показателей кровотока в периферических сосудах (таблица 4) мы отмечали у пациентов с летальным исходом отмечено существенное снижение минимальной скорости в чревном стволе и почечной артерии, а также повышение индекса периферического сопротивления в почечной артерии по сравнению с показателями у детей с выздоровлением.

Таблица 4. — Показатели периферической гемодинамики (M±SD) у пациентов с различными последствиями заболевания

Сосуд/показатель	Летальный исход	Выздоровление
Абдоминальная аорта		
V _{max} , м/с	1,37±0,47	1,38±0,43
V _{min} , м/с	0,06±0,05	0,13±0,10
RI	0,95±0,06	0,91±0,07
Чревный ствол		
V _{max} , м/с	1,13±0,38	1,49±0,52
V _{min} , м/с	0,19±0,12	0,34±0,25
RI	0,81±0,13	0,78±0,09
Почечная артерия		
V _{max} , м/с	0,68±0,32	0,79±0,35
V _{min} , м/с	0,08±0,06	0,19±0,13
RI	0,94±0,09	0,76±0,13
Верхняя брыжеечная артерия		
V _{max} , м/с	2,21±1,77	1,58±0,71
V _{min} , м/с	0,19±0,17	0,19±0,20
RI	0,92±0,08	0,90±0,09
Бедренная артерия		
V _{max} , м/с	0,64±0,35	0,75±0,38
V _{min} , м/с	0,06±0,02	0,06±0,03
RI	0,98±0,05	0,96±0,07
Задняя тиббиальная артерия		
V _{max} , м/с	0,27±0,11	0,35±0,25
V _{min} , м/с	0,05±0,02	0,06±0,03
RI	0,98±0,06	0,96±0,07

У пациентов с летальным исходом в почечных артериях достоверно чаще, чем у лиц с выздоровлением, диастолическая скорость была на уровне изолинии или имела обратное направление — 50 против 4,8 % ($p = 0,006$ по критерию χ^2).

Выводы. Проведенный анализ показателей гемодинамики у пациентов в группах с сепсисом без септического шока и сепсисом с септическим шоком позволил установить:

1. Показатели центральной гемодинамики (сАД, дАД, ЧСС, СИ, ФИ, КДИ, УОПС) в большей степени имели нарушение у пациентов с шоком. При этом разница по уровню диастолического артериального давления и по среднему показателю ЧСС была достоверной ($p < 0,05$). Кроме того, артериальная гипотензия наблюдалась чаще у лиц с септическим шоком, чем без его проявлений (17,9 и 6,3 % соответственно $p < 0,05$). Хотя тахикардия наблюдалась у 10,7 % пациентов с септическим шоком в 4 раза чаще (10,7 против 2,5 %), данный показатель в нашем исследовании не имел достоверной значимости ($p > 0,05$).

2. Со стороны периферической гемодинамики наиболее значимыми в отношении диагностики септического шока оказались показатели индексов периферического сопротивления (RI) в чревном стволе, почечной и верхней брыжеечной артериях ($p < 0,05$), что при развитии септического шока обусловлено компенсаторной централизацией кровообращения за счет спазма периферических сосудов для обеспечения циркуляции в жизненно важных органах.

3. У пациентов с летальным исходом сепсиса наблюдались относительно низкие показатели артериального давления, сердечного выброса и удельного периферического сопротивления и достоверно выше показатель средней частоты сердечных сокращений ($p < 0,05$). Прогностически значимыми показателями ($p < 0,05$) по результатам нашего исследования оказались артериальная гипотензия (наблюдалась у 25,0 % пациентов с летальным исходом и у 7,3 % с благоприятным исходом) и тахикардия (25,0 против 2,1 % соответственно).

4. Со стороны периферической гемодинамики у пациентов с летальным исходом отмечено существенное снижение минимальной скорости в чревном стволе и почечной артерии, а также повышение индекса периферического сопротивления в почечной артерии по сравнению с показателями у детей с выздоровлением ($p < 0,05$). При этом клинические признаки органной недостаточности (почечная, печеночная недостаточность, функциональные нарушения проксимальных отделов ЖКТ) при инструментальном обследовании в первые часы после госпитализации не выявлялись, что подтверждает диагностическую значимость использования показателей гемодинамики для диагностики септического шока и прогнозирования исхода на ранней стадии патологического процесса.

Литература

1. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / C. W. Seymour [et al.] // JAMA. — 2016. — Vol. 315, № 8. — P. 762–774.

2. Capillary refill time exploration during septic shock / H. Ait-Oufella [et al.] // Intensive Care Med. — 2014. — Vol. 40, № 7. — P. 958–964.

3. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring / M. Cecconi [et al.] // Intensive Care Med. — 2014. — Vol. 40, № 12. — P. 1795–1815.

PROGNOSTIC VALUE OF HEMODYNAMIC PARAMETERS FOR THE DIAGNOSIS OF SEPTIC SHOCK

Romanova O. N.¹, Yevtushenko V. V.², Serhiyenko E. N.¹

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*National medical University named A. A. Bogomolets, Kiev, Ukraine*

Sepsis is a rare but serious complication of an infection, which can lead to multiple organ failure and, in some cases, death. Anyone can get sepsis, but children under the age of five are an at-risk group.

The spectrum of sepsis ranges from microbial invasion of the bloodstream or intoxication with early signs of circulatory compromise — including tachycardia, tachypnea, peripheral vasodilation, and fever (or hypothermia) — to full-blown circulatory collapse with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and death (see the image below). Therefore, early recognition and adequate therapy improve the outcome of the pathological process.

Keywords: sepsis, children, hemodynamics.

Поступила 11.06.2018

СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТЕРОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

Строгий В. В., Волкова О. Н., Юшко В. Д., Зимницкая Н. Н.

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

Реферат. В статье представлено состояние эластических свойств сонных артерий у 89 детей, имеющих атерогенные факторы риска: артериальную гипертензию, отягощенную наследственность по атеросклерозу, ожирение. Проведено ультразвуковое сканирование правой сонной артерии. При этом отягощенная наследственность по раннему развитию атеросклероза приводит к достоверному утолщению артериальной сосудистой стенки у ребенка.

Ключевые слова: дети, атеросклероз, факторы риска, артериальная гипертензия, ожирение.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной летальности среди взрослого населения большинства стран мира. В республике более 50,0 % смертельных исходов у взрослых обусловлены средечно-сосудистой патологией, прежде всего, атеросклеротическим поражением. Распространенность и опасность осложнений данного заболевания указывает на необходимость более раннего выявления артериальной патологии и своевременного назначения лечения, позволяющего улучшить результаты терапии и качество жизни в дальнейшем. Атеросклероз (АС) — системное заболевание, чаще поражающее сонные и коронарные артерии, брюшной отдел аорты, бедренные артерии. Известны и другие сопутствующие атеросклерозу заболевания, при которых артериальная стенка выступает в роли органа-мишени; это артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия. Они приводят к необратимой структурной перестройке интимы артерий: ее утолщению, утрате эластических свойств. Использование ультразвуковых методов исследования магистральных сосудов у взрослых позволяет проводить диагностику изменений сосудов на ранних этапах развития заболевания. О. Т. Raitakari (2007) указывает, что в диагностике доклинических форм АС наиболее достоверными являются: ультразвуковое исследование (УЗИ), фотонно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография. Многие признают [1, 2], что одним из важнейших маркеров эндотелиальной дисфункции, играющей ключевую роль в атерогенезе, является показатель толщины комплекса интима-медиа (далее — КИМ) стенки сосуда, определенный посредством ультразвука.

О высокой достоверности УЗИ сосудистой системы свидетельствуют результаты многочисленных исследований. Так, G. S. Verenson et al. [3] в популяционном, многолетнем исследовании BogalusaHeartStudy среди лиц 20–38-летнего возраста показал и корреляционную взаимосвязь между гипертензией и образом жизни, с одной стороны, и анатомическими изменениями в аорте и коронарных сосудах — другим посредством определения толщины КИМ сонных артерий. E. R. Reitzcheletal et al. (2012) указывают, что при длительном, более 10 лет, неблагоприятном воздействии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний выявляется корреляционная связь между данными факторами и толщиной КИМ. В работе A. Aminbakhsh et al. (2005) доказано влияние на величину КИМ таких составляющих, как возраст, вес, уровень холестерина, курение. О негативном влиянии ожирения, преимущественно андронидной формы, на толщину КИМ в связи с уменьшением упругих свойств артерий свидетельствует P. Tounian et al. (1999). При этом M. J. Jarvisalo et al. [6] отметили признаки поражения абдоминального отдела аорты атеросклеротическим процессом, нежели сонных артерий. E. А. Гавриловой (2001) установлено, что средний возраст, при котором происходит достоверное утолщение КИМ, составляет для мужчин 52,8 года, для женщин — 53,5 года. При этом патоморфологические исследования показывают первоначально наличие атеросклеротического процесса в стенках брюшного отдела аорты. Однако технически сложно произвести ультразвуковое сканирование данной структуры, поэтому исследование общей сонной артерии является более приемлемым для любого возраста. Сегодня состояние толщины КИМ относят к самостоятельным факторам риска сердечно-сосудистой патологии, а увеличение его толщины более чем на 0,9 мм является критерием стратификации риска.

Измерение толщины стенки сонной артерии в В-режиме по методике, описанной P. Pignolli (1986), позволяет на сегодня с высокой точностью диагностировать у пациентов начальные атеросклеротические изменения и осуществлять динамическое наблюдение за ними (Salonen J. T., 1995). Коэффициент воспроизводимости данных измерений составляет более 90 % как для одного, так и для двух исследователей, что подтверждает обоснованность применения методики в динамической оценке атеросклеротического процесса. Таким образом, доказана выраженная корреляционная взаимосвязь между величиной КИМ общей сонной артерии и данными УЗИ.

Среди детей и подростков работы по применению УЗИ сосудов немногочисленны. С. Р. Leeson [7] при исследовании уровня холестерина у 361 ребенка 9–11-летнего возраста также установил корреляционную связь с толщиной КИМ. В опубликованных результатах исследований О. А. Кисляк и соавт. [1] уста-

новлено утолщение КИМ общей сонной и бедренной артерий уже в подростковом возрасте, причем отмечено более выраженное утолщение стенки сонной артерии, чем бедренной. Толщина КИМ оказалась выше у лиц с гипертензией, ожирением и метаболическими нарушениями.

В современных условиях существует необходимость в совершенствовании подхода к диагностике ранних атеросклеротических изменений стенок артерий и разработке возрастных нормативов среди здоровых детей и подростков. Однако имеется множество нерешенных вопросов при применении данной методики в педиатрии, несмотря на то, что она не имеет побочных эффектов и противопоказаний к ее использованию в любом возрасте. Не изучена связь между толщиной КИМ, эластическими свойствами общей сонной артерии у детей и подростков и ведущими факторами риска: артериальная гипертензия, отягощенная наследственность, гиперлипидемия, ожирение. Не существует разработанных параметров КИМ, показателей эластичности сосудистой стенки у детей и подростков. Поэтому ранняя функциональная диагностика тонико-эластических свойств магистральных артерий шеи с известными факторами риска АС, влияющими на эти показатели, а также разработка нормативов среди здоровых детей и подростков, представляется весьма актуальным.

Цель работы — изучение тонико-эластических свойств сосудистой стенки общей сонной артерии на основании данных комплексного клиничко-лабораторного и ультразвукового исследования (УЗИ) у здоровых детей и подростков, а также среди групп сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы. Комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование проведено среди 111 детей и подростков в возрасте $15,23 \pm 0,91$ года (58,9 % — лица мужского и 41,1 % — женского пола). С учетом ведущего сердечно-сосудистого фактора риска весь контингент был разделен на 3 группы (таблица). Среди обследованных проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) при помощи портативного аппарата автоматического измерения АД и частоты пульса МнСДП-1 (Н. Новгород, ООО «Петр Телегин», РФ) с последующей оценкой среднесуточных показателей САД, ДАД, вариабельности, индекса времени, суточного профиля АД. Всем пациентам проводилось измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), роста, массы тела, вычислялось соотношение ОТ/ОБ, определялся индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$). Всем лицам с ожирением проводился глюкозо-толерантный тест, в некоторых случаях у лиц с метаболическим синдромом для выявления инсулинорезистентности определялись лабораторно концентрации в крови иммунореактивного инсулина (далее — ИРИ). У всех проведена оценка липидного спектра крови по стандартным международным показателям с определением индекса атерогенности (ИА).

Первую группу (контроль) составили 22 ребенка, имевшие среднегармоничное физическое развитие, соответствовавшее паспортному возрасту. Показатели АД не отличались от возрастной нормы (среднее АД = $86,8 \pm 1,59$ мм рт. ст.). В трех ближайших поколениях не было лиц в возрасте до 55 лет с сердечно-сосудистой патологией, ожирением, артериальной гипертензией. Вторая группа — это дети и подростки с отягощенной наследственностью по АС, имевшие среди родителей лиц с перенесенным крупноочаговым инфарктом миокарда в возрасте до 55 лет (облитерация коронарных артерий доказана методом коронарографии). Следует отметить наличие дислипидемии среди детей данной группы. У 23,8 % из них отмечено увеличение уровня холестерина до $6,1 \pm 0,15$ ммоль/л, преимущественно за счет фракции ЛПНП ($3,07 \pm 0,11$ ммоль/л, в контроле — $2,11 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,001$) и триглицеридов ($1,85 \pm 0,07$ ммоль/л, в контроле — $0,87 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,001$), что объяснимо наследственным характером проатерогенного изменения липидного спектра крови; признаков артериальной гипертензии у них не выявлено. Третью группу исследования составили дети и подростки, имевшие артериальную гипертензию. По данным СМАД, среднесуточные значения САД и ДАД превышали значения 95 перцентиля в зависимости от пола и роста (за норму взяты данные M. S. Soergel et al. (2007) и составили для САД — $158,13 \pm 12,18$ мм рт. ст., для ДАД — $95,21 \pm 4,18$ мм рт. ст. При этом индекс времени гипертензии (доля повышенного АД в сут) была зафиксирована в $45,0 \pm 5,63$ % измерений (при норме до 25,0 %). Суточный индекс (степень ночного снижения АД) в пределах нормального снижения АД (dippers) имели 34,8 % детей, а недостаточную степень снижения (non-dippers) — 65,2 % с артериальной гипертензией. Четвертую группу составили дети и подростки с экзогенно-конституциональной формой неосложненного ожирения I и II степени, без признаков инсулинорезистентности (глюкоза натощак — $4,54 \pm 0,12$ ммоль/л, $p > 0,05$ по сравнению с контролем; ИРИ — $59,46 \pm 7,31$ пмоль/л, $p > 0,05$ по сравнению с контролем), с нормальными показателями АД (среднесуточное САД — $111,88 \pm 3,18$ мм рт. ст.) и липидограммы (холестерин — $4,64 \pm 0,26$ ммоль/л, $p > 0,05$ по сравнению с контролем; индекс атерогенности — $2,47 \pm 0,18$, $p > 0,05$, по сравнению с контролем).

Параллельно клиничко-лабораторному исследованию проведено ультразвуковое доплерографическое обследование и дуплексное сканирование правой сонной артерии. Оно выполнено широкополостным датчиком с частотой излучения 5–12 МГц на аппаратах Acuson-512 (Sequoia, США) медицинского центра «Экомедсервис» и на аппарате экспертного класса ACCUVIX (фирма Medison, Корея) в УЗ «2-я городская

детская клиническая больница» г. Минска. Клинико-лабораторная часть работы выполнена на базе ряда отделений УЗ «2-я городская детская клиническая больница» и УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

Измерение толщины КИМ проводилось по стандартной широко используемой методике, предложенной P. Pignolli (1986): в общей сонной артерии на 1,0–1,5 см проксимальнее ее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии. В норме сонные артерии имеют прямолинейный ход, КИМ однородной структуры и экзогенности, состоит из двух четко дифференцированных слоев — эхопозитивной (белой) интимы и эхонегативной (темной) меди, поверхность ее ровная. Средняя толщина КИМ в возрасте до 30 лет, по данным В. Г. и С. Э. Лелюк [2] независимо от пола составляет от 0,5 до 0,8 мм (в среднем 0,6 мм).

Следующим этапом в оценке состояния исследуемой артерии был расчет показателя упругости ее стенки — модуля Юнга (E), определенного по формуле [4, 5]:

$$(R/WT) \times (PP/CAS), \text{ Н/м}^2,$$

где R — радиус артерии;

WT — величина КИМ;

PP — пульсовое давление (САД-ДАД);

CAS — изменение диаметра артерии за один кардиоцикл.

У взрослых величина модуля Юнга составляет в сонной артерии $535 \pm 22 \text{ Н/м}^2$. В последующем автоматически аппаратом определялись и гемодинамические внутрисосудистые параметры, позволяющие косвенно судить о величине периферического сопротивления и эластических свойствах сосудов:

Vmax — пиковая систолическая скорость кровотока, м/с;

Vmin — конечная диастолическая скорость кровотока, м/с;

RI — индекс резистивности как показатель сосудистого сопротивления;

S/D — систоло-диастолическое соотношение, отражающее эластические свойства сосудистой стенки;

PI — пульсационный индекс, отражающий сопротивление сосуда.

Результаты и их обсуждение. В обследованной нами группе контроля значения толщины КИМ составили $0,560 \pm 0,020$ мм (таблица). Была выявлена корреляционная зависимость толщины КИМ от возраста обследованных ($r = +0,30$ при $p < 0,05$). Среди лиц мужского пола выявлено достоверное увеличение толщины КИМ до $0,620 \pm 0,018$ мм против $0,480 \pm 0,012$ мм у женского пола ($p < 0,001$). Статистически достоверных отличий в размерах артерии выявлено не было. Значения модуля Юнга были достоверно минимальными в данной группе по сравнению с другими и составили $426,44 \pm 28,74 \text{ Н/м}^2$, что было обусловлено нормальными значениями АД, а также высокими эластическими свойствами сосудистой стенки, т. е. изменение диаметра артерии за 1 кардиоцикл (CAS) в данной группе было максимальным ($0,11 \pm 0,01$ мм). При сравнении состояния внутрисосудистого кровотока с другими группами достоверных различий также не выявлено. Значения модуля Юнга коррелировали незначительно с показателями АД (САД $r = +0,29$ и ДАД $r = +0,26$), умеренно и выраженно со скоростными показателями (V max $r = +0,45$, RI $r = +0,51$, S/D $r = +0,68$ и PI $r = +0,72$).

Отягощенная наследственность по атеросклерозу. Дети и подростки из этой группы наблюдения имели достоверно большие значения толщины КИМ ($0,7 \pm 0,02$ мм, $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Эластические свойства сосудов были снижены вследствие уменьшения изменения диаметра артерии за один кардиоцикл, что отражалось на увеличении значений упругости, т. е. модуля Юнга. Он был наиболее высоким по сравнению с другими группами и составил $893,0 \pm 25,06 \text{ Н/м}^2$ ($p < 0,001$ по сравнению с нормой). Корреляционный анализ выявил достоверную связь значений модуля Юнга с уровнем холестерина ($r = +0,44$; $p < 0,05$) и липопротеидов низкой, наиболее атерогенной плотности ($r = +0,46$; $p < 0,010$) и индексом атерогенности ($r = +0,30$; $p < 0,05$) в крови детей данной группы. Таким образом, отягощенная наследственность по АС, сопровождаемая нарушениями липидного обмена, способствует увеличению толщины артериальной стенки и снижению ее эластических свойств.

Артериальная гипертензия. Следует отметить, что в данной группе изменения носили схожий характер, как и в предыдущей группе. На фоне общей тенденции к утолщению КИМ артерии происходило достоверное увеличение значений модуля Юнга, т. е. утрата эластических свойств сосудов с ростом значений модуля упругости до $729,95 \pm 31,83 \text{ Н/м}^2$ ($p < 0,001$ по сравнению с нормой) с тенденцией к повышению сосудистого сопротивления (RI = $0,81 \pm 0,02$; $p > 0,05$). При проведении корреляционного анализа установлена прямая умеренная зависимость толщины КИМ от среднесуточных значений САД в этой группе

($r = +0,73$; $p < 0,05$) и ДАД ($r = +0,42$; $p < 0,05$), а также от индекса времени повышения систолического АД ($r = +0,67$; $p < 0,010$). Максимальные значения КИМ отмечались в группе со стабильной артериальной гипертензией (индекс времени САД = 65,3 %) и составили $0,68 \pm 0,025$ мм ($p < 0,001$ при сравнении с группой с нормальными значениями АД, где индекс времени САД = 12,5 %). С другими параметрами суточного мониторингирования АД не установлено достоверной корреляционной взаимосвязи. Таким образом, артериальная гипертензия приводит к ухудшению эластических свойств артерий без достоверного утолщения стенок сосудов. При этом толщина сосудистых стенок определяется значениями систолического АД, а также длительностью времени систолической гипертензии (сут).

Таблица — Показатели физического развития, гемодинамики и состояния эластических свойств общей сонной артерии среди исследуемых групп

Показатели	Группа контроля (1-я)	Отягощенная наследственность (2-я)	Артериальная гипертензия (3-я)	Ожирение (4-я)
n	22	45	23	21
Возраст, лет	$14,6 \pm 0,64$	$15,60 \pm 0,43$	$15,40 \pm 0,67$	$14,20 \pm 0,68$
ИМТ, кг/м ²	$22,96 \pm 0,52$	$23,49 \pm 0,39$	$24,89 \pm 0,58^*$	$27,47 \pm 0,59^*$
АД ср., мм рт. ст.	$87,36 \pm 1,60$	$90,48 \pm 1,35$	$110,27 \pm 1,81^*$	$98,3 \pm 2,76^*$
КИМ, мм	$0,60 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,02^*$	$0,62 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,02$
R артерии, см	$0,59 \pm 0,01$	$0,61 \pm 0,01$	$0,61 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,02$
CAS, мм	$0,11 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01^*$	$0,09 \pm 0,01$	$0,058 \pm 0,01^*$
E, Н/м ²	$426,44 \pm 28,7$	$893,0 \pm 25,1^*$	$729,95 \pm 31,8^*$	$728,13 \pm 32,2^*$
Vmax, м/с	$0,89 \pm 0,08$	$0,57 \pm 0,07^*$	$0,76 \pm 0,08$	$0,93 \pm 0,08$
Vmin, м/с	$0,18 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$
RI	$0,78 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,03$
S/D	$5,05 \pm 0,52$	$5,05 \pm 0,40$	$7,25 \pm 0,43^*$	$4,82 \pm 0,54$
PI	$2,23 \pm 0,20$	$1,95 \pm 0,18$	$2,64 \pm 0,21$	$2,55 \pm 0,19$
* — достоверность различий по сравнению с группой контроля при $p < 0,05$ и менее.				

Ожирение. Во многом схожие изменения были выявлены как и в предыдущей группе у лиц с ожирением. При этом также не происходило увеличения толщины КИМ на фоне увеличения диаметра артерий и скоростных параметров кровотока, что вероятно объяснимо особенностями физического развития детей и подростков данной группы. Вследствие снижения амплитуды движения стенок артерий происходило возрастание значений упругости сосудов, что отражалось на росте значений модуля Юнга до $728,12 \pm 32,18$ Н/м² ($p < 0,001$). Достоверной корреляционной связи между индексом массы тела, самой массой и толщиной КИМ получено не было. Однако выявлено достоверное влияние индекса массы тела на значения эластичности ($r = +0,48$, $p < 0,05$), при этом отмечена взаимосвязь данного модуля с индексом массы ($r = +0,38$, $p < 0,05$). Таким образом, экзогенно-конституциональное ожирение, не сопровождаемое признаками инсулинорезистентности и проявлениями метаболического синдрома, приводит к ухудшению эластических свойств сосудов и уменьшению амплитуды движения сосудистой стенки.

Выводы:

1. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска у детей и подростков (артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по атеросклерозу, ожирение) влияет на эластические свойства сонной артерии.
2. Отягощенная наследственность по раннему развитию атеросклероза, т. е. наличие в анамнезе у отца инфаркта миокарда в возрасте до 55 лет, приводит к достоверному утолщению артериальной сосудистой стенки.
3. Все рассмотренные выше факторы риска способствуют ухудшению эластических свойств артериальной стенки, что указывает на необходимость контроля и динамического наблюдения за данным показателем среди детей и подростков групп риска.
4. У здоровых детей и подростков в норме значения толщины комплекса интима-медиа составляют $0,56 \pm 0,002$ см, а значения модуля Юнга — $426,44 \pm 28,71$ Н/м².

Литература

1. Кисляк, О. А. Толщина комплекса интима-медиа у подростков и лиц молодого возраста / О. А. Кисляк [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2005. — Т. 54, № 4. — С. 19–22.
2. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. — М., 1999. — С. 74–78.
3. Berenson, G. S. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease / G. S. Berenson // Am. J. Cardiol. — 2002. — Vol. 90, № 10. — P. 31–37.
4. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine Study / P. H. Davis [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100, № 8. — P. 838–842.
5. Association of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M. Juonala [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28, № 5. — P. 1012–1017.
6. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children / M. J. Jarvisalo [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104, № 24. — P. 2943–2947.
7. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study / C. P. Leeson [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101, № 13. — P. 1533–1538.

STATE OF VASCULAR WALL IN CHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ATHEROGENE RISK FACTORS

Strogiy V. V., Volkova O. N., Yushko V. D., Zimnitskaya N. N.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The article presents the state of elastic properties of carotid arteries in 89 children who have atherogenic risk factors: arterial hypertension, hereditary atherosclerosis heredity, obesity. An ultrasound scan of the right carotid artery was performed. At the same time, hereditary heredity in the early development of atherosclerosis leads to a significant thickening of the arterial vascular wall in the child

Keywords: children, atherosclerosis, risk factors, hypertension, obesity.

Поступила 21.07.2018

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Дарчия О. В.

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

Реферат. У молодых людей часто встречаются отклонения в строении прецеребральных магистральных сосудов в виде изгибов, гипоплазий, обуславливающих турбулентное течение крови, которое является одним из факторов риска сосудистых мозговых нарушений.

Ключевые слова: прецеребральные артерии, внутренние сонные артерии, ультразвуковое исследование, молодые люди, острое нарушение мозгового кровообращения.

Введение. Цереброваскулярные заболевания являются важной социальной проблемой с высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидности во всех странах мира. В одной трети случаев острые нарушения мозгового кровообращения (далее — ОНМК) развиваются у людей трудоспособного возраста, среди которых доля молодых пациентов до 45 лет составляет 11 % [1].

В публикациях истекших двух десятилетий отмечено, что структурные и функциональные особенности сонных и позвоночных артерий занимают 2-е место после атеросклеротического поражения среди причин ОНМК и хронической сосудистой мозговой недостаточности [2]. Ультразвуковая диагностика позволяет выявлять отклонения в строении магистральных сосудов в виде изгибов, гипоплазий, появлений турбулентных течений, а также определять скоростные характеристики кровотока. Среди структурно-функциональных аномалий прецеребральных артерий (далее — ПЦА) часто (до 50 % всех аномалий) диагностируют извитость сонных артерий [3, 4].

Извитости сонных артерий морфологически многообразны и требуют детального исследования у каждого пациента. В настоящее время не существует общепринятой характеристики непрямолинейного хода внутренних сонных артерий (далее — ВСА). В литературе наиболее часто используют классификацию извитостей сонных артерий J. Weibel, W. Fields (1965) [4]. Авторы классификации выделяют три вида патологической извитости ВСА: изгиб (любые С- и S-образные элонгации и ундуляции в направлении арте-

рии), перегиб (кинкинг) и петля (койлинг). Частота извитостей ВСА составляет 90 % от общего количества всех извитостей прецеребральных сосудов, среди них наиболее часто (70 %) диагностируют одностороннюю извитость, реже (25–50 %) встречается двусторонняя извитость [3, 4]. Причинами патологической извитости ВСА считают врожденные особенности стенки сосуда или рассматривают как патологию, возникшую вследствие повышенного артериального давления (далее — АД) [4–6].

Таким образом, актуальность изучения структурных и функциональных особенностей ПЦА обусловлена повышением риска развития ОНМК у молодых людей с патологическими морфологическими изменениями стенок и топографии сосудов, а также гемодинамическими расстройствами [7].

Цель работы — определение встречаемости основных типов структурно-функциональных изменений прецеребральных артерий у молодых людей с ОНМК.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проводилось за период 2013–2017 гг. на базе УЗ «ГГКБ № 3» г. Гомеля. За пять лет в неврологическом отделении обследовано 4179 пациентов с ОНМК (транзиторной ишемической атакой, инфарктом мозга и кровоизлиянием), из них 127 молодых людей в возрасте 18–45 лет. Изучены результаты клинического, лабораторного, ультразвукового дуплексного сканирования сосудов шеи, компьютерной томографии головного мозга (далее — КТ ГМ) и профиль АД у пациентов молодого возраста. КТ ГМ выполнена на аппарате «SomatomEmotion 6» со спиральным типом сканирования.

Отбор пациентов, имеющих структурно-функциональные особенности ПЦА, осуществляли по результатам ультразвуковой диагностики сосудов шеи, которое было выполнено 81 пациенту (63,78 %) на аппарате экспертного класса «ACUSONX500» по стандартной методике. С помощью дуплексного сканирования оценивали морфометрические параметры ПЦА (диаметр, линейность хода и состояние сосудистой стенки), регистрировали линейную скорость кровотока (далее — ЛСК) во ВСА. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 12». За достоверно значимые принимались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Доля пациентов молодого возраста (средний возраст $37,9 \pm 5,8$ года) среди всех госпитализированных составила 3,04 %. По результатам ультразвукового исследования сосудов шеи группа со структурными и функциональными особенностями ПЦА включала 60 пациентов (средний возраст $39,0 \pm 4,9$ года). Подтипы аномалий встречались в виде одиночных и сочетаний (две и более аномалии у одного пациента): с извитостью ВСА — 41 (68,33 %), гипоплазией позвоночных артерий (далее — ПА) — 24 (40 %), извитостью ПА — 12 (20 %), аномальным отхождением ПА — 12 (20 %). Группу контроля без аномалий ПЦА составил 21 человек (средний возраст $34,0 \pm 5,0$ лет).

Общая клиничко-демографическая характеристика пациентов с аномалиями ПЦА и группы контроля представлена в таблице 1. Достоверных различий между группами по основным характеристикам: возрасту, систолическому и диастолическому артериальному давлению (САД, ДАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС) не выявили. Одиночные аномалии диагностировали у 60 % пациентов, а сочетание — у остальных.

Таблица 1. — Клиничко-демографическая характеристика пациентов с анатомическими (ультразвуковыми) особенностями ПЦА, извитостью ВСА и группы контроля

Параметры	Возраст, годы, Ме, ДИ 95 %	САД, мм рт. ст., Ме, ДИ 95 %	ДАД, мм рт. ст., Ме, ДИ 95 %	ЧСС, уд./мин, Ме, ДИ 95 %
Аномалии ПЦА (n = 60)	36 [34; 38]	140 [130; 150]	90 [80; 90]	76 [76; 80]
Группа контроля (n = 21)	34 [31; 36]	130 [120; 140]	80 [80; 90]	78 [76; 80]
p (по сравнению с группой контроля)	0,1	0,22	0,16	0,97
Извитость ВСА (n = 41)	36 [33; 38]	140 [120; 150]	90 [80; 100]	78 [76; 80]
p (по сравнению с группой контроля)	0,23	0,48	0,19	0,80

Сочетание аномалий ПЦА включало следующие подтипы: извитость ВСА и ПА, гипоплазия ПА в 3-х случаях (5 %); извитость ВСА, гипоплазия и аномальное отхождение ПА в 2-х случаях (3,33 %); извитость ВСА, аномальное отхождение ПА в 8 случаях (13,3 %); извитость ВСА, гипоплазия ПА в 8 случаях (13,3 %); извитость ВСА и ПА в 1 случае (1,78 %) и гипоплазия и аномальное отхождение ПА в 2-х случаях (3,33 %) (таблица 2).

Таблица 2. — Анатомические (ультразвуковые) особенности ПЦА (n = 60)

Аномалии прецеребральных артерий	Абс. число случаев	%
Извитость ВСА	41	68,33
Гипоплазия ПА	24	40,0
Извитость ПА	12	20,0
Аномальное отхождение ПА	12	20,0
«Сочетанные» деформации ПЦА:	24	40,0
- извитость ВСА + гипоплазия ПА + извитость ПА	3	5,0
- извитость ВСА + гипоплазия ПА + аномальное отхождение ПА	2	3,33
- извитость ВСА + аномальное отхождение ПА	8	13,33
- извитость ВСА + гипоплазия ПА	8	13,33
- извитость ВСА + извитость ПА	1	1,68
- гипоплазия ПА + аномальное отхождение ПА	2	3,33

Изменение внутреннего диаметра сосудов по сравнению с нормой является фактором, инициирующим возникновение турбулентного тока крови. Помимо выявления структурных изменений (извитость, гипоплазия) и топографических отклонений ПЦА сравнили внутренние диаметры артерий с диаметрами аналогичных сосудов скелетотопически симметричной области на противоположной стороне. При сравнении результатов (критерий Манна–Уитни) измерения диаметров сосудов не выявлено статистически значимых различий (таблица 3).

Таблица 3. — Средние значения внутренних диаметров ВСА, мм, n = 41

Параметры	Средние значения внутренних диаметров ВСА, мм Me, ДИ 95 %
На стороне структурных изменений ВСА	6,1 [5,0; 6,8]
Контралатеральная сторона	5,9 [5,0; 7,0]
Критерий Манна–Уитни	0,554

Сравнение внутренних диаметров ПА у пациентов с различными структурными изменениями сосудистой стенки показало значимые различия в виде уменьшения диаметра при гипоплазии артерии по сравнению с сосудом контралатеральной стороны (2,3 [2,0; 2,5] против 4,2 [3,5; 4,7]; p = 0,005) (таблица 4).

Таблица 4. — Средние значения внутренних диаметров ПА, мм

Подтип аномалии/ локализация	Средние значения внутренних диаметров ВСА, мм		
	Извитость ПА (n = 12), Me, ДИ 95 %	Гипоплазия ПА (n = 24), Me, ДИ 95 %	Аномальное отхождение ПА (n = 12), Me, ДИ 95 %
На стороне структурных изменений ПА	3,1 [2,0; 4,7]	2,3 [2,0; 2,5]	3,7 [2,9; 4,4]
Контралатеральная сторона ПА	3,6 [2,4; 4,5]	4,2 [3,5; 4,7]	3,7 [3,2; 4,1]
Критерий Манна–Уитни	0,47	0,005*	0,916

* — достоверные различия при p<0,05.

При извитости ВСА изменения линейной скорости кровотока (далее — ЛСК) обусловлены переходом от ламинарного к турбулентному течению крови, исследуемого при ультразвуковом дуплексном сканировании.

При анализе гемодинамических значений ЛСК определены различия в дистальных и проксимальных участках ВСА по сравнению со значениями ЛСК симметричного участка сосуда на противоположной стороне. Отмечено, что с учетом существенной разницы между ЛСК в дистальных участках ВСА и максимальной ЛСК в области колена изгиба полученные скоростные характеристики варьируют в широких пределах. Статистически значимое различие выявлено при сравнении ЛСК ВСА с извитостью на уровне колена изгиба с ЛСК ВСА контралатеральной стороны (таблица 5).

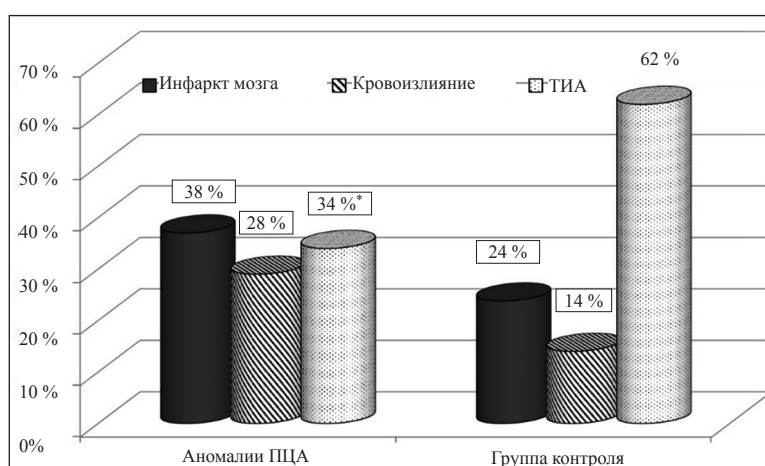
Таблица 5. — Линейные скорости кровотока ВСА, см/с (Syst/Diast)

Локализация	Показатели измерений извитости ВСА (n = 41), Ме, ДИ 95 %		
	устья	на уровне колена изгиба	субкраниальная часть
На стороне структурных изменений	66,8 [55; 88]	124,3* [110; 169]	70,7 [55; 86]
Контралатеральная сторона	58,8 [32; 69]		
Критерий Манна–Уитни	0,323	0,000001	0,059

* — достоверные различия при $p < 0,05$.

У всех обследованных пациентов выявлено следующее соотношение основных типов ОНМК: инфаркт мозга — 48 %, транзиторные ишемические атаки (далее — ТИА) — 31 % и кровоизлияния — 21 % случаев.

В группе с аномалиями ПЦА типы ОНМК встречались в следующем соотношении: инфаркт мозга — 38 %, ТИА — 34 % и кровоизлияния — 28 % случаев (рисунок 1). ТИА реже встречались в группе с аномалиями ПЦА по сравнению с группой контроля ($\chi^2 = 5,26$; $p = 0,022$).

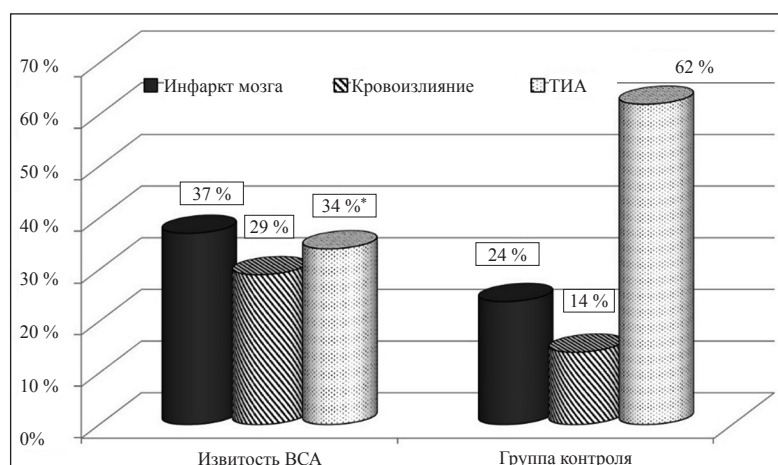


* — различия с группой контроля достоверны при $p < 0,05$

Рисунок 1. — Типы ОНМК у пациентов с анатомическими (ультразвуковыми) особенностями ПЦА и группы контроля

Структурные и функциональные особенности ПЦА (одиночные и сочетания) в этой группе пациентов выявлены в 68,33 % наблюдений (таблица 2). В случае извитости ВСА диагностировали типы ОНМК в следующем соотношении: инфаркт мозга — 37 % случаев, ТИА — 34 % и кровоизлияние — 29 % (рисунок 2).

Достоверно реже при извитости ВСА по сравнению с группой контроля встречались ТИА ($\chi^2 = 4,353$; $p = 0,037$).



* — различия с группой контроля достоверны при $p < 0,05$

Рисунок 2. — Типы ОНМК у пациентов с анатомическими (ультразвуковыми) особенностями ПЦА и группы контроля

Извитости ВСА диагностировали согласно классификации J. Weibel, W. Fields по трем типам: кинкинг в 19 случаях (46,3 %), S-образную извитость — в 12 (29,3 %) и С-образную извитость — в 7 (17,1 %), койлинг — в 3 (7,3 %). Изучили типы ОНМК у пациентов с выявленными вариантами извитостей ВСА. Наиболее часто кинкинг наблюдали при инфаркте мозга — 8 случаев (19,5 %), ТИА — 7 (17,1 %) и кровоизлиянии — 4 (9,8 %). S-образная извитость ВСА чаще встречалась при кровоизлиянии — 12 случаев (14,6 %) и инфаркте мозга — 4 (9,8 %), реже при ТИА — 2 (4,9 %). При С-образной извитости выявили ТИА в 5 случаях (12,2 %), инфаркт мозга и кровоизлияние — в 1 (2,4 %). Койлинг встречался при инфаркте мозга у 2 пациентов (4,9 %) и кровоизлиянии — у 1 (2,4 %).

В группе контроля пациентов без анатомических (ультразвуковых) особенностей ПЦА типы ОНМК распределились следующим образом: ТИА — 13 пациентов (62 %), инфаркт мозга — 5 (24 %) и кровоизлияние — 3 (14 %).

В 47 случаях (37 %) у обследованных выявлена АГ. При аномалиях ПЦА реже (30 %) в отличие от группы контроля (71 %) встречалась АГ ($\chi^2 = 11,059$, $p < 0,05$) (рисунок 3).

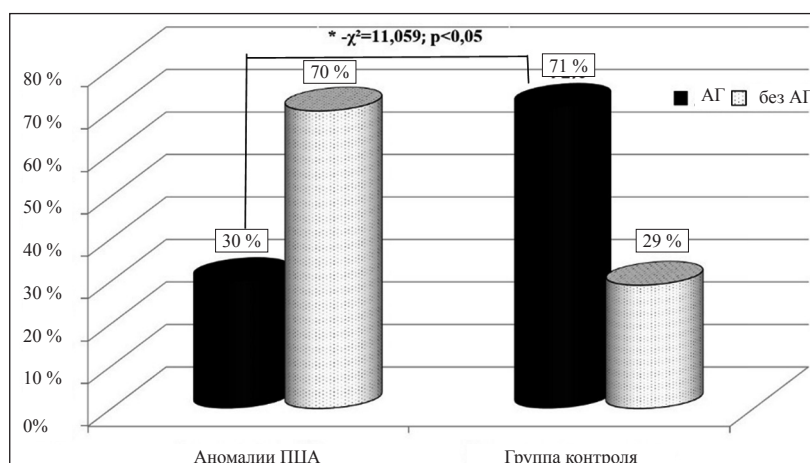


Рисунок 3. — Доля пациентов с/без АГ при аномалиях ПЦА и в группе контроля (n = 81)

В случае извитости ВСА реже (32 %) отметили АГ по сравнению с группой контроля (71 %) ($\chi^2 = 8,847$, $p < 0,05$) (рисунок 4).

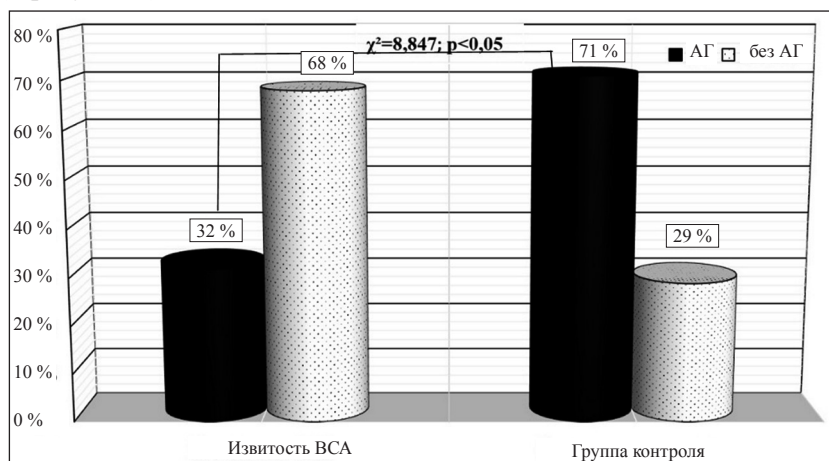


Рисунок 4. — АГ диагностирована реже в группе с извитостью ВСА по сравнению с группой контроля (n = 62)

Выводы:

1. Встречаемость молодых людей с острыми цереброваскулярными заболеваниями среди госпитализированных в течение 5 лет в неврологическое отделение составляет 3,04 %, в т. ч. с инфарктом мозга — 48 %, ТИА — 31 % и кровоизлиянием — 21 % случаев.

2. По данным УЗИ структурные и функциональные особенности ПЦА выявлены в 40 % случаев, среди них в 68,33 случаев преобладала извитость ВСА: кинкинг — 46,3 %, S-образная извитость — 29,3 %, С-образная извитость — 24,3 %.

С-образная — 17,1 % и койлинг — 7,3 %. Различия в гемодинамических показателях ЛСК отмечены в ВСА с извитостью на уровне колена изгиба по сравнению с ЛСК ВСА контралатеральной стороны ($p = 0,000001$).

3. В группе с сочетанием аномалий ПЦА и в группе с извитостью ПЦА по сравнению с группой контроля различались подтипы ОНМК ($\chi^2 = 5,309, p < 0,05$; $\chi^2 = 4,448, p < 0,05$) с преобладанием инфаркта мозга и кровоизлияния.

5. АГ диагностировали у лиц с сочетанием аномалий ПЦА (30 %) и извитостью ПСА (32 %) реже по сравнению с группой контроля без аномалий БЦА (71 %) ($\chi^2 = 11,059, p < 0,05$; $\chi^2 = 8,847, p < 0,05$).

Литература

1. Дзяк, Л. А. Инсульт у пациентов молодого возраста / Л. А. Дзяк, Е. С. Цуркаленко // *Практ. ангиология*. — 2010. — № 2/1. — С. 4–11.
2. Хирургия патологической извитости брахиоцефальных артерий / Л. А. Бокерия [и др.]. — Пермь, 2006. — 141 с.
3. Клиническая ангиология / А. В. Покровский [и др.]. — М., 2004. — Т. 2. — С. 556–557.
4. Weibel, J. Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. I. Etiology and radiographic anatomy / J. Weibel, W. S. Fields // *Neurology*. — 1965. — № 15. — P. 7–8.
5. Are kinking and coiling of carotid artery congenital or acquired? / R. Beigelman [et al.] // *Angiology*. — 2010. — Vol. 61, № 1. — P. 107–112.
6. Cronenwett, J. L. Rutherford: Vascular Surgery: 2 vol. set / J. L. Cronenwett, K. W. Johnston. — 6th ed. — Philadelphia : Saunders, 2005. — Vol. 2. — P. 73–76.
7. Добрынина, Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Л. Н. Павлова // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2011. — № 111 (3). — С. 4–8.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF PRECEREBRAL ARTERIES IN YOUNG PEOPLE WITH ACUTE DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION

Darchia O. V.

Educational Establishment "Gomel State Medical University", Gomel, Republic of Belarus

Young people often have abnormalities in the structure of the precerebral great vessels in the form of bends, hypoplasias causing turbulent blood flow, which is one of the risk factors for cerebral vascular disorders.

Keywords: precerebral arteries, internal carotid arteries, ultrasound study, young people, acute cerebrovascular accident.

Поступила 10.07.2018

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО ЖИРА КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Строгий В. В., Самохвал О. В., Дмитрачков В. В.

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

Реферат. В статье рассматривается способ диагностики количества жировой ткани у детей посредством ультразвукового измерения толщины интраабдоминального жира на животе. Исследование проведено среди 85 детей и подростков с ожирением. Полученные результаты соотнесены с показателями индекса массы тела.

Ключевые слова: дети, ожирение, избыточная масса тела, ультразвуковое исследование, индекс массы тела.

Введение. Избыток веса, как и ожирение, является обратной стороной прогресса современного общества. Эта патология присуща индустриально развитым странам. По данным ВОЗ (2004) избыточную массу тела имеет 30,0 % взрослого населения планеты. Ожирение встречается преимущественно у взрослых, а среди детей и подростков в разных странах оно колеблется в диапазоне 10–14 %, в некоторых группах детского населения (США) достигает 25,0 % [5]. Детское ожирение за последние годы приобретает эпидемический характер в странах Западной Европы, о чем свидетельствует Международный симпозиум европейской группы по детскому ожирению в г. Сарагоса (Испания): «Childhood Obesity: from Basic Knowledge to Effective Prevention». На данном конгрессе большое внимание было уделено вопросу эпидемиологии, методологии детского и подросткового ожирения [5].

Для диагностики ожирения у взрослых используется согласно рекомендациям международной группы по ожирению ВОЗ (IOTF WHO) от 1997 г. индекс массы тела (далее — ИМТ) или индекс физического

развития (ИФР). Данный показатель прост в определении: вес/рост² (кг/м²). За избыточную массу тела принимают значения более 25 кг/м² (соответствует более 90 центиллю распределения ИМТ). Ожирением считается значение ИМТ более 30 кг/м² (значения более 97,5 центиля распределения ИМТ по полу и возрасту). В педиатрической практике данный показатель широкого распространения не получил ввиду возрастной динамики антропометрических показателей. Тем не менее, в зарубежных странах и согласно рекомендациям российских и отечественных детских кардиологов и эндокринологов он рекомендован к использованию. В настоящее время в педиатрии широко используются критерии и классификация ожирения, предложенные Ю. А. Князевым (1982) [2].

Доказано [4], что снижение содержания жира в организме, а не избытка массы тела, приводит к уменьшению смертности среди взрослого населения. Поэтому следует отметить ценность исследовательских методик, связанных с косвенным, инструментальным определением количества жира в организме, а не избытка массы тела. Последнее может быть обусловлено не только наличием жировой ткани, но и костно-мышечной массой.

Традиционно степень развития подкожной жировой клетчатки у детей и подростков определяется с помощью измерения жировых складок посредством калиперометрии как наиболее простого и доступного метода. Зная величину толщины кожно-жировых складок и используя номограммы, можно определить процент жира в теле ребенка [3]. Кроме данного метода в настоящее время существует несколько методик, позволяющих определить количественно жир в организме; это «золотой стандарт» — компьютерная томография, метод радионуклидной сцинтиграфии (широкое использование этих методов по понятным причинам в детском возрасте невозможно), а также определение относительной массы жировой ткани биоэлектрическим методом [1] и наиболее доступный метод, не требующий специальной подготовки и дорогого оборудования, не имеющий противопоказаний — ультразвуковое определение толщины подкожно-жирового слоя. Посредством данной методики подкожный жир может быть измерен на любом участке тела человека.

Цель работы — определить возможности диагностики ожирения и измерения толщины интраабдоминального жира на основании собственных данных с учетом индекса массы тела, толщины жирового слоя, измеренного посредством ультразвукового исследования.

Материалы и методы. Исследование проведено среди 85 детей и подростков с ожирением (40 мальчиков и 45 девочек) в стационарных отделениях УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска. Учитывались возраст и пол обследованных. Определялись антропометрические параметры (рост (м), вес (кг) с последующим расчетом ИМТ), окружность бедер (ОБ, см); окружность талии (ОТ, см), их соотношение. Окружность талии определяли на уровне 1/2 расстояния от нижнего края реберной дуги до подвздошной кости по l. axillaris media. Оценка физического развития проводилась по центильным кривым соответствия роста и массы тела с определением степени избытка массы тела [2]. Полученные данные затем сравнивались с результатами детей группы контроля, которую составило 25 детей и подростков без признаков ожирения.

Толщина подкожно-жировой клетчатки и интраабдоминального жира исследовалась на животе в области 1/3 линии, соединяющей пупок и верхнюю ость подвздошной кости согласно ранее описанной методике R. P. Stolk et al. [7]. При этом линейный датчик ультразвукового аппарата лишь касался поверхности кожи. Во избежание погрешности измерения давления на датчик не производилось. Как показано, данный метод имеет высокую коррелятивную взаимосвязь с определением толщины подкожного жира посредством компьютерной томографии у взрослых [6]. Затем проводилась оценка толщины жировой ткани (L, мм) у детей с ожирением и в группе контроля. При этом изучалась зависимость толщины подкожно-жирового слоя от возраста, роста, массы тела, ИМТ, процента избытка массы тела и стадии пубертата (определялась по Таннеру). Оценка физического развития проводилась по центильным кривым соответствия роста и веса. В последующем устанавливались корреляционные взаимосвязи между измеренными показателями и толщиной жировой ткани в зависимости от пола и наличия ожирения.

Результаты и их обсуждение. Сравнимые группы не отличались по возрасту и росту. Половых различий среди лиц с ожирением по антропометрическим параметрам в целом выявлено не было. По данным УЗИ как мальчики, так и девочки достоверно имели большую величину толщины жирового слоя по сравнению с контролем (11,04±0,35 см; p<0,001 и 10,10±0,48 см; p<0,001). Значения исследованных показателей ожирения в сравнении со здоровыми детьми (группа контроля) представлены в таблице. На основании изучения толщины жирового слоя методом УЗИ и возрастного-полового распределения индекса массы тела, избыток массы у детей диагностирован при увеличении толщины подкожного жира более 4,90±0,24 см у мальчиков и более 4,77±0,36 см у девочек (избыточная масса тела считается при значениях ИМТ в коридоре 75–97,5 центиля).

Среди детей с *нормальной массой тела* (группа контроля) установлены умеренно достоверные (p<0,05) корреляционные взаимосвязи показателя L с возрастом (r = -0,42); ростом (r = -0,61); стадией пу-

бертата ($r = -0,34$). Умеренные корреляционные взаимосвязи выявлены между массой тела и толщиной подкожного жира ($r = -0,21$). Следует отметить более выраженную связь между данными показателями у лиц мужского пола, которая составила $r = -0,44$, что, вероятно, обусловлено андрогенным влиянием на характер ожирения, т. е. абдоминальным типом отложения жира у лиц мужского пола. Естественно, самая выраженная взаимосвязь отмечена между окружностью талии и показателем L ($r = +0,82$). Не обнаружено значимых связей с показателями ИМТ и ОБ у лиц обоего пола. Среди девочек выявлено уменьшение взаимосвязи между L и возрастом ($r = -0,31$) на фоне минимальных значений взаимосвязи со стадией пубертата.

Таблица — Показатели физического развития и оценки ожирения у детей и подростков

Показатели	Мальчики			Девочки		
	ожирение	контроль	p1-2	ожирение	контроль	p3-4
n	41	12		45	12	
Возраст, лет	14,12±0,42	13,68±1,09	>0,05	13,47±0,46	13,21±1,42	>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,89±0,96	21,94±0,68	<0,001	31,24±1,15	21,51±1,22	<0,001
% избытка массы	50,0±5,17	—	—	63,17±7,17	—	—
Рост, м	1,70±0,03	1,67±0,02	>0,05	1,62±0,03	1,57±0,03	>0,05
Вес, кг	93,15±4,09	58,53±5,10	<0,001	82,12±3,29	54,23±4,28	<0,010
S тела, м ²	2,13±0,02	1,68±0,03	<0,001	1,80±0,05	1,52±0,04	<0,010
ОТ, см	103,14±2,28	71,69±5,18	<0,010	96,4±3,27	67,99±3,72	<0,001
ОБ, см	109,67±2,21	85,28±4,10	<0,010	108,07±3,05	90,69±3,93	<0,010
ОТ/ОБ	0,94±0,01	0,79±0,04	<0,05	0,89±0,02	0,77±0,04	<0,05
L, см	11,04±0,35	2,20±0,12	<0,001	10,10±0,48	2,10±0,09	<0,001

В отличие от детей с нормальной массой тела у лиц с ее *избытком* выявлены достоверная умеренная положительная связь с ростом ($r = +0,35$) и весом ($r = +0,49$), сильная с ИМТ ($r = +0,63$), незначительная со стадией пубертата ($r = -0,10$). Половые различия корреляционных взаимосвязей состояли в достоверной отрицательной связи толщины жировой ткани с возрастом ($r = -0,28$) и стадией пубертата ($r = -0,30$) у мальчиков. У девочек в отличие от лиц мужского пола выявлена умеренная связь толщины жира с массой тела ($r = +0,58$) и ИМТ ($r = +0,68$).

При сравнении толщины подкожного жира и антропометрических параметров (рисунок) в зависимости от пола у лиц с ожирением выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи. При этом наиболее выраженная установлена с индексом массы тела, причем независимо от пола; а также с окружностью талии преимущественно у мальчиков ($r = +0,48$ среди мальчиков и $r = +0,32$ среди девочек) и умеренная взаимосвязь с массой тела ($r = +0,34$ у мальчиков и $r = +0,23$ у девочек).

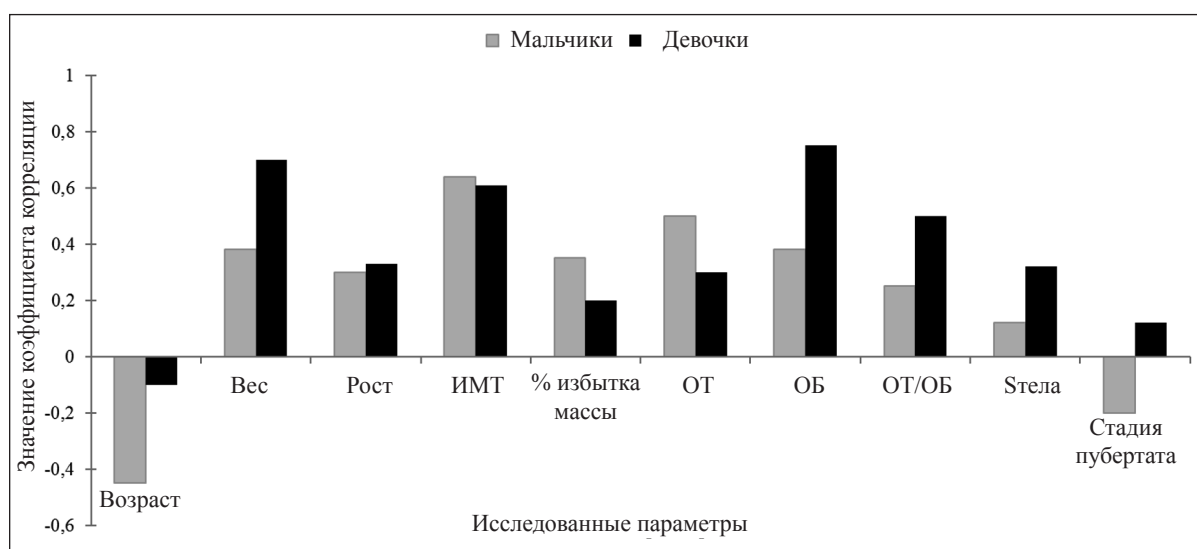


Рисунок — Значения коэффициента корреляции между исследованными параметрами и толщиной жировой клетчатки при $p < 0,05$

Таким образом, полученные результаты корреляционного анализа позволили выявить следующие закономерности. С возрастом по мере развития полового созревания и уменьшения толщины жировой ткани среди лиц мужского пола происходит прибавка в весе, вероятно, за счет костно-мышечной массы, а не жировой ткани. Среди лиц женского пола также отмечается уменьшение толщины жирового слоя, однако без достоверной зависимости от стадии полового развития. Данная динамика взаимосвязи толщины жира и массы тела, вероятно, обусловлена гормональными и половыми различиями. В обеих половых группах без ожирения не выявлено значимых корреляционных взаимосвязей толщины жира и ИМТ. При ожирении независимо от пола присутствует выраженная корреляционная взаимосвязь между толщиной жира и ИМТ ($r = +0,63$).

Заключение. Использование метода измерения толщины интраабдоминальной жировой клетчатки на животе посредством ультразвука позволяет адекватно определить степень и характер ожирения у детей и подростков. Превышение толщины жировой ткани на животе, измеренной посредством УЗИ, более $4,90 \pm 0,24$ см у мальчиков и более $4,77 \pm 0,36$ см у девочек свидетельствует об избытке массы тела; увеличение толщины жира более $11,04 \pm 0,35$ см у мальчиков и более $10,10 \pm 0,48$ см у девочек является признаком ожирения. С возрастом у школьников без ожирения происходит уменьшение толщины подкожно-жировой клетчатки на животе: более выраженное у мальчиков и зависимое от стадии пубертата; у девочек данная величина не изменяется с началом полового созревания.

Литература

1. Диагностика ожирения у школьников: значение определения массы жировой ткани / А. П. Аверьянов, Н. В. Болотова, Е. Г. Дронова // Педиатрия. — 2003. — Т. 82, № 5. — С. 67–69.
2. Новый ультразвуковой маркер — толщина премезентериального жира: связь с метаболическими индикаторами и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / А. Н. Рябиков [и др.] // Атеросклероз. — 2010. — Т. 9, № 2. — С. 11–19.
3. Князев, Ю. А. Ожирение у детей / Ю. А. Князев, А. В. Картелишев. — М.: Медицина, 1982. — С. 38–44.
4. Практические навыки педиатра: практ. пособие / М. В. Чичко [и др.]. — Минск, 2005. — С. 29–33.
5. Wang, Y. Epidemiology of childhood obesity-methodological aspects on guidelines: What is new? / Y. Wang // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2004. — Vol. 28, suppl. 3. — P. 21–28.
6. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men / H. C. McGill [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105, № 23. — P. 2712–2718.
7. Obesity prevention: the case for action / R. P. Stolk [et al.] // J. Obesity. — 2001. — Vol. 25, № 9. — P. 1346–1351.

ULTRASONIC DETERMINATION OF THE THICKNESS OF THE INTRAABDOMINAL FAT, AS THE SUBSIDIARY METHOD OF EVALUATION OF OBESITY IN CHILDREN

Strogiy V. V., Samokhval O. V., Dmitrichkov V. V.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The article considers a method for diagnosing the amount of adipose intraabdominal tissue in children by ultrasound measurement of the thickness of subcutaneous fat on the abdomen. The study was conducted among 85 children and adolescents with obesity. The results are correlated with the body mass index.

Keywords: children, obesity, overweight, ultrasound, body mass index.

Поступила 18.06.2018

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ С ИНТРАМУРАЛЬНЫМ ХОДОМ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Дечко С. В., Ходосовская Е. В., Митьковская Н. П.

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

Реферат. В основе патогенетического действия интрамурального хода коронарной артерии лежит транзиторная ишемия миокарда, способная служить основой острого сердечно-сосудистого события. Для оценки состояния коронарного русла в ходе исследования определен уровень эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии и лиц из группы контроля. Полученные данные свидетельствуют о повышении значения вазоактивного агента у пациентов с туннелированным сегментом.

Ключевые слова: интрамуральный ход коронарной артерии, транзиторная ишемия миокарда, эндотелин, атеросклероз.

Введение. Интрамуральный ход коронарной артерии (далее — ИХКА) — врожденное явление залегания участка сосуда в толще волокон миокарда. Несмотря на то, что пациенты с данной аномалией имеют благоприятный клинический прогноз, в литературе регулярно появляются данные о неблагоприятных исходах сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с наличием туннелированного сегмента. В современной литературе интрамуральный ход коронарной артерии также упоминается как миокардиальный мостик, «туннелированная» или «ныряющая артерия». Первые публикации по данной тематике относят к 1951 г.

Для верификации диагноза используется коронароангиография. Для уточнения тяжести стеноза применяется также внутрисосудистая ультрасонография с интракоронарным доплеровским исследованием. Выявляемые диастолические нарушения тока крови напрямую связаны с сократительной функцией миокарда. Получаемые в ходе исследования данные указывают на высокую вариативность длины интрамурального сегмента, глубины его залегания, наличие более чем одного туннелированного участка, возможность влияния ориентации перекрывающего мышечного тяжа на функциональную значимость аномалии.

На сегодняшний день выделяются два значимо различающихся паттерна перекрытия сосуда мышечным тяжем. В более частом, «поверхностном», варианте мышечный тяж шел поперечно артерии, направляясь под острым углом или перпендикулярно к верхушке сердца. При «глубокой» ориентации волокна пересекали переднюю межжелудочковую ветвь поперечно, наискось или спирально, окружая ее мышечным пучком, идущим от вершины правого желудочка вплоть до межжелудочковой перегородки. Согласно предположению, «глубокая» ориентация могла приводить к сжиманию сосуда, компрометируя диастолический ток крови, и вызывать ишемию вовлеченного участка миокарда.

В некоторых случаях даже диагностика данной врожденной особенности может вызвать затруднения. В отличие от гипертрофической кардиомиопатии, проявления которой очевидны для врача, интрамуральный ход может остаться незамеченным из-за эпи- и перикардиальной жировой ткани. Как следствие — частота распространенности по данным аутопсий варьирует от 5 до 86 %. Самое большое исследование, включавшее 1056 образцов, показало частоту встречаемости 26 %; 88 % из выявленных случаев имели локализацию в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.

Популяционное исследование в Саудовской Аравии с использованием компьютерной томографии установило частоту встречаемости в 22,5 %. Большинство выявленных интрамуральных сегментов локализовались в передней межжелудочковой ветви (24,6 %) и располагались «поверхностно». В 57,3 % случаев зафиксированы явления атеросклероза коронарных артерий в участках проксимальнее мышечных мостиков. Значимых доказательств миокардиальной гипоперфузии вовлеченных участков не выявлено.

Таким образом, на основании различных исследований принято считать, что интрамуральный ход коронарной артерии встречается у каждого четвертого представителя популяции. Как следствие, туннелированный сегмент рассматривается в качестве доброкачественной вариации нормальной анатомии коронарного русла. Вместе с тем, пока большинство случаев протекает бессимптомно, неоднократно встречаются описания взаимосвязи между мышечным мостиком и стенокардитическими проявлениями у пациентов с исходом в инфаркт миокарда. Также имеется ряд клинических случаев, где интрамуральный ход коронарной артерии ассоциируется с желудочковыми аритмиями, синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью. Кроме того, по результатам более ранних исследований на основе анализа ответов пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии на опросник качества жизни SF-36 можно предположить, что туннелированный сегмент может оказывать влияние на показатели качества жизни преимущественно в молодом возрасте. Отмечено влияние сужения просвета сосуда на показатели психического здоровья и жизненной активности пациентов.

Возраст дебюта симптомов может значительно различаться от детского до поздней зрелости. Эта вариативность может быть также частично обусловлена вторичностью по отношению к сопутствующей эндотелиальной дисфункции, клиническим проявлениям и другим факторам коморбидности патологии в зрелом возрасте. Несмотря на превалирование описания среди взрослых характер проявления интрамурального хода коронарных артерий у детей имеет схожий паттерн в различных исследованиях.

Связь между альтерациями в экспрессии вазоактивных агентов, в т. ч. эндотелина-1 (ЕТ-1), и явлениями атеросклероза у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии, также называемым «мышечным мостиком», изучалась Masuda et al. [1]. ЕТ-1 участвует на всех этапах патогенеза атеросклероза, даже когда бляшка клинически нераспознаваема. ЕТ-1 является потенциальным вазоконстриктором и потенциальным митогеном для сосудистых гладкомышечных клеток, стимулируя их миграцию и рост. Поперечные срезы ПМЖВ с миокардиальным мостиком, полученные при аутопсиях, были исследованы от уровня устья левой коронарной артерии до верхушки сердца, после чего проведена реакция на антитела к ЕТ-1. Количественное значение уровня атеросклероза, характерного для каждой конкретной секции, было подсчитано с использованием атеросклеротического индекса (например, отношение перекрестного участка интимы к перекрестному участку меди). Излишек атеросклероза был ниже под туннелированным

сегментом по сравнению с проксимальным и дистальным сегментами ПМЖВ, так же как и экспрессия ET-1. Вышеприведенная информация позволяет предположить, что интрамуральный ход коронарной артерии ассоциирован с развитием атеросклероза проксимальнее «ныряющей» артерии, но в настоящий момент нет никакой информации, указывающей на это как на независимый фактор.

Kuhn et al. [2] отметили выраженную вазоконстрикцию в ответ на ацетилхолин в самом туннелированном сегменте по сравнению с зонами проксимальнее от него, что было впоследствии подтверждено другими группами ученых. Более того, в целом более низкая экспрессия eNOS и ET-1 в участках миокардиальных мостиков скорее ведет к разобщению сосудистого ответа на ацетилхолин, что и подчеркнул Thogin [3] в исследовании коронарных артерий, полученных из сердец с дилатационной и ишемической кардиомиопатиями. Снижение экспрессии мускариновых рецепторов или разобщение их внутриклеточного сигнального пути может сделать эндотелий невосприимчивым к ацетилхолину, что приведет к повышенной вазоконстрикции в ответ на него. Отказ от классической концепции эндотелиальной дисфункции в туннелированном сегменте коронарной артерии может привести к отказу от общепринятой концепции атерогенеза и прогностических последствий, что в корне отличается от необструктивной болезни коронарных артерий, при которой дисфункциональный ответ на ацетилхолин показывает прогрессирование атеросклероза и будущие неблагоприятные сердечные события. Единственной объединяющей теорией может служить то, что анатомические и гемодинамические условия в миокардиальном мостике изменяют вазореактивность, в то же время не позволяя откладываться липидным частицам и, следовательно, образовываться и осложняться атероме.

Цель работы — определение уровня эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии.

Материалы и методы. Проведенное исследование осуществлялось на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. Объектом исследования послужили образцы биоматериала, взятого у пациентов с установленным ИХКА. Во всех случаях диагноз верифицирован интервенционно. Коронароангиография проводилась с использованием бедренного, лучевого и плечевого доступов на фоне местного обезболивания. После пункции сосуда через интрадьюсер вводился диагностический катетер с последующей селективной катетеризацией коронарных артерий. Контрастное вещество подавалось дозированно с использованием автоматического инъектора. Съемка выполнялась в стандартных проекциях.

Иммуноферментный анализ выполнен в лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ. Полученная информация строго структурирована, на основании чего созданы электронные базы данных.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием компьютерной программы «Statistica 21.0» (StatSoft, Inc., USA).

Результаты и их обсуждение. Проанализированы 41 проба группы с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии и 40 проб группы сравнения. При составлении дизайна исследования принималось во внимание, что основанные на аутопсиях исследования обнаружили меньшую экспрессию эндотелина-1 в зоне интрамурального хода коронарной артерии по сравнению с сегментами проксимальнее и дистальнее нее. Shioda et al. [4] не смогли подтвердить корреляцию ET-1 с уменьшением активности синтазы оксида азота в миокардиальном мостике *in vivo*. Вместе с тем, Xiang et al. [5] провели исследование у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии и без него для определения клинических особенностей спазма коронарных артерий и роли эндотелиальной дисфункции. Нагрузочную пробу с ацетилхолином прошли 118 пациентов. В дальнейшем их разделили на две группы: с мостиком (26) и без мостика (92). Результаты пробы с ацетилхолином, велоэргометрии, сцинтиграфии миокарда, уровень эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови сравнивали внутри когорты. Уровень эндотелина-1 в плазме был значительно выше в группе пациентов, имеющих туннелированный сегмент, по сравнению с группой контроля.

Cisek et al. [6] исследовали проявления атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИХКА. Исследование включало группу людей, состоящую из 15 пациентов с мостиками (9 женщин, 60 %) и 14 лиц группы контроля (8 женщин, 57 %). Все пациенты прошли коронарную ангиографию. У всех исследуемых были измерены уровни эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови до и сразу после сокращения артерии на уровне бедренной артерии и коронарного синуса. Также у 13 пациентов с мостиком была выполнена внутрисосудистая ультрасонография. Значение ET-1 на уровне коронарного синуса было значительно выше у пациентов с туннелированным сегментом по сравнению со средними значениями. У пациентов группы контроля данные практически не отличались от нормы. Десять из 13 пациентов имели атеросклеротическую бляшку в проксимальном к мостику сегменте. Повышенный уровень ET-1 и патологические сведения внутрисосудистой ультрасонографии могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией и развитием атеросклероза у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии.

В настоящем исследовании у пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии уровень эндотелина-1 в плазме крови варьировал в пределах от 0 до 270 пг/мл, в среднем составляя $57,76 \pm 9,45$ пг/мл (медиана 60,51 пг/мл, интерквартильный размах 25–75 %: 17,5–71,5 пг/мл). У пациентов группы сравнения уровень эндотелина-1 в плазме крови варьировал в пределах от 2 до 95 пг/мл, в среднем составляя $35,65 \pm 4,09$ пг/мл (медиана 25,89 пг/мл, интерквартильный размах 25–75 %: 14,25–54,75 пг/мл).

Таким образом, у пациентов исследуемой группы отмечено повышение уровня эндотелина-1 в плазме крови, что соответствует данным мировой литературы.

Заключение. Несмотря на низкий процент клинических проявлений среди пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии полученные данные свидетельствуют о повышении значения vasoактивного агента у пациентов с туннелированным сегментом. Это можно расценить как проявления эндотелиальной дисфункции, инициирующие развитие атеросклероза, что способно в дальнейшем привести к развитию неблагоприятных проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization / T. Masuda [et al.] // *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 193, № 3. — С. 408–414.
2. Evidence for endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction in myocardial bridges / F. E. Kuhn [et al.] // *Am. Heart J.* — 1991. — Vol. 122, № 6. — С. 1764–1766.
3. Thorin, E. Influence of nitric oxide synthase inhibition and endothelin-1 receptor blockade on acetylcholine-induced coronary artery contraction *in vitro* in dilated and ischemic cardiomyopathies / E. Thorin // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 38, № 1. — С. 90–98.
4. Vasomotility and nitric oxide bioactivity of the bridging segments of the left anterior descending coronary artery / N. Shioda [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 81, № 3. — С. 341–343.
5. Clinical features of coronary artery spasm patients with or without myocardial bridge / D. C. Xiang [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2008. — Vol. 36, № 1. — С. 40–43.
6. Effects of atrial pacing on coronary sinus endothelin-1 and nitric oxide levels in patients with myocardial bridging / D. Cicek [et al.] // *Acta Cardiol.* — 2004. — Vol. 59, № 3. — С. 297–303.
7. Частота выявления интрамурального хода коронарных артерий / С. В. Дечко [и др.] // *Кардиология в Беларуси.* — 2016. — № 6 (8). — С. 832–833.

CHARACTERISTICS OF THE ENDOTHELIN-1 LEVEL IN PATIENTS WITH AN INTRAMURAL COURSE OF THE CORONARY ARTERY

Dechko S. V., Hodosovskaya E. V., Mitkovskaya N. P.

The pathogenetic effect of the intramural course of the coronary artery is based on the transient ischemia of the myocardium, which can serve as the basis for an acute cardiovascular event. To assess the state of the coronary flow during the study, the level of endothelin-1 in the blood plasma was determined in patients with verified intramural course of the coronary artery and persons from the control group. The data obtained indicate an increase in the value of the vasoactive agent in patients with a tunneled segment. This can be regarded as manifestations of endothelial dysfunction, which can later lead to the development of adverse manifestations from the cardiovascular system, and requires further study.

Keywords: intramural course of the coronary artery, transitory myocardial ischemia, endothelin, atherosclerosis.

Поступила 26.07.2018

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБТУРАЦИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ МИНЕРАЛ-ТРИОКСИД АГРЕГАТОМ РУТСИЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДИКИ ПРИМЕНЕНИЯ

Манак Т. Н., Шититиевская И. А., Ключко К. Г.

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

Реферат. В данной статье приведена общая информация о свойствах материалов группы МТА (портланд-цементов), а также об их использовании в практике врача-стоматолога.

Рассматриваются пути повышения качества эндодонтического лечения за счет увеличения плотности пломбирования корневых каналов. Сравняется эффективность различных методов смешивания и внесения МТА в корневой канал.

Ключевые слова: пломбировочные материалы на основе МТА, плотность, конденсация, ультразвуковые и звуковые устройства.

Введение. Успех эндодонтического лечения во многом зависит от качества пломбирования корневого канала, что определяет необходимые условия для долговременного функционального и эффективного с биологической точки зрения сохранения зубов без пульпы (Жомарек С., Клишковски З., Коупил Д. 2001). Одним из важнейших критериев качества obturation является плотность внесенного в канал материала, который будет обеспечивать надежный герметизм, что особенно важно при наличии периапикальных очагов деструкции. Именно в таких случаях надежно зарекомендовали себя и широко используются практикующими стоматологами материалы группы минерал-триоксид агрегатов (далее — МТА) на рынке.

МТА обладают такими важнейшими свойствами, как способность твердеть и набирать прочность во влажной среде, обеспечивая более надежную герметизацию корневого канала по сравнению с другими материалами, предназначенными для этих целей. Кроме того, при использовании МТА отсутствует мутагенная активность, а также отмечена низкая цитотоксичность. Доказано, что материалы на основе МТА обладают не только свойствами бактериостатичности, но и потенциально бактерицидными свойствами за счет высвобождения гидроксид-ионов, что обеспечивает поддержание высоких значений pH в течение длительного периода, а формирование минерализованного промежуточного слоя на границе «материал — ткань зуба» обеспечивает неблагоприятные условия для выживания бактерий [2]. Материал также обладает одонтотропным действием путем высвобождения биоактивных молекул, что делает высокоэффективным его применение с целью сохранения жизнеспособности пульпы и стимуляции репаративного дентиногенеза [3].

Рутсил — отечественный стоматологический цемент на основе МТА. По своим свойствам находится на уровне лучшего зарубежного аналога «ProRoot МТА». Рутсил доказал свою клиническую эффективность в ряде исследований [2, 4]. Данный материал, разработанный ОАО «ГИАП» совместно с кафедрой общей стоматологии УО БГМУ и кафедрой химической технологии вяжущих материалов УО БГТУ (технологический регламент и технические условия ТУ ВУ 500028540.012-2011), относится к материалам широкого спектра действия.

Все материалы группы МТА представляют собой двухкомпонентную систему порошок / жидкость, при смешивании которых образуется цементное тесто. В состав МТА входят трехкальциевый силикат (3CaO SiO_2), двухкальциевый силикат (2CaO SiO_2), трехкальциевый алюминат ($3\text{CaO Al}_2\text{O}_3$), а также оксид висмута для придания рентгеноконтрастности [3, 4]. Behr et al. (1999) доказали, что механические свойства стоматологических цементов могут изменяться в зависимости от способа их замешивания. Kleverlan et al. (2007) в своих исследованиях выяснили, что соотношение порошок / жидкость при замешивании материалов также оказывает влияние на прочностные характеристики стоматологических цементов. Таким образом, на конечные свойства материала, а, соответственно, на клиническую эффективность, значительное влияние оказывает как методика замешивания материала, так и способ внесения в корневой канал.

Цель работы — изучение плотности obturation корневых каналов в зависимости от методики замешивания и внесения материала в канал.

Материалы и методы. Исследования проводились на 30 стандартных акриловых тренировочных блоках с заданной 30° кривизной канала (Dentsply). До проведения исследования все блоки были взвешены на высокоточных весах с точностью определения массы до 0,1 мг Sartorius CPA225D-0CE (Gottingen, Германия) и случайным образом распределены на 6 групп (по 5 блоков в каждой). Вес блоков статистически не различался и составил $3421 \pm 0,03$ мг ($p > 0,05$).

Затем образцы обрабатывались Ni-Ti инструментом Wave One Primary 025.08 (Dentsply) на рабочую длину 16 мм с использованием эндомотора Wave One (рисунок). В процессе инструментальной обработки осуществлялась ирригация 0,05 % раствором гипохлорита натрия. После высушивания каналов бумажными пинами все акриловые блоки повторно взвешивались ($3409 \pm 0,02$ мг; $p > 0,05$).



Рисунок — Стандартные акриловые эндодонтические блоки (а) и эндодонтические инструменты (б)

Затем мы производили замешивание материала Рутсил согласно рекомендациям производителя в соотношении порошок/жидкость, равном 3:1. Замешивание было как ручным, так и с использованием специального автоматического смесителя OrthoMTAAutomixer (BioMTA, Корея), в который загружались пластиковые капсулы с материалом и смешивались в течение 30 с при 4500 об./мин. Внесение материала производилось с использованием ручных плаггеров соответствующего размера. Обтурация считалась завершенной, когда порция МТА достигала верхушки канала пластикового блока. В качестве группы контроля мы выбрали первую группу блоков с ручным замешиванием материала и внесением его в канал при помощи ручного плаггера.

Наряду с традиционной техникой пломбирования нами также были проведены ультразвуковая в течение 2 с (UDS-A, Woodpaescker, Китай) и звуковая (EndoActivator, Dentsply, США) конденсация в течение 2 и 10 с.

Мы использовали непрямую ультразвуковую конденсацию, т. е. насадка ультразвукового аппарата (эндодонтическая насадка Е3) передавала низкочастотные колебания (28 ± 3 Гкц) непосредственно на плаггер, которым производилось пломбирование, т. к. ни одна из имеющихся насадок не входила на рабочую длину в канал блока с 30° кривизной.

Распределение испытываемых образцов по группам представлено в таблице 1.

После пломбирования все образцы были помещены в чашки Петри, покрыты смоченными в дистиллированной воде ватными тампонами и выдержаны в термостате в течение 24 ч при температуре 37 ± 1 °С в условиях 95 % влажности. Спустя 1 сут все блоки повторно взвешивались с использованием высокоточных весов.

Таблица 1. — Распределение акриловых эндодонтических блоков по группам в зависимости от способа смешивания и метода внесения материала в канал

Группы	Способ смешивания	Методика внесения
1-я	Ручной	Ручная с использованием плаггеров
2-я	Ручной	Звуковая конденсация, 10 с
3-я	Машинный	Ручная с использованием плаггеров
4-я	Машинный	Звуковая конденсация, 2 с
5-я	Ручной	Звуковая конденсация, 2 с
6-я	Ручной	Непрямая УЗ-конденсация, 2 с

Для оценки плотности пломбирования (ρ) мы использовали следующую формулу:

$$\rho = \frac{m}{V},$$

где m — масса внесенного в канал материала Рутсил, мг;

V — объем канала, который подвергался заполнению, мм³.

Так как мы производили обработку всех каналов инструментом одного типоразмера, а масса удаленной пластмассы из каналов статистически не различалась ($11,5 \pm 0,01$; $p > 0,05$), то объем во всех образцах считался одинаковым и принимался за единицу.

Таким образом, мы использовали массу внесенного в канал материала Рутсил как критерий определения плотности.

На следующем этапе полученные данные подвергались обработке. Для этого использовалась математико-статистическая программа «Statistica 10» (StatSoft). Последующий анализ включал использование параметрических и непараметрических методов статистики (F-критерий Фишера). Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($p < 0,05$). В силу малого числа образцов в каждой группе определялись медиана и межквартильные интервалы [5].

Результаты и их обсуждение. Результаты взвешивания блоков до и после пломбирования материалом Рутсил представлены в таблицах 2 и 3 соответственно. В таблице 4 отражены массы внесенного в канал материала после его полного отверждения. Данные значения рассчитывались как разница между массами блоков после и до обтурации.

Проведенное нами исследование показало, что использование автоматического смесителя дает более надежный и прогнозируемый результат ($54 \pm 0,3$ мг в 3-й группе и $58 \pm 0,2$ мг в 4-й группе), позволяет исключить погрешности, возможные при ручном замешивании, а также за короткое время приготовить однородный материал с минимальным включением молекул кислорода, что уменьшает пористость цемента и соответственно позволяет обеспечить надежный герметизм корневой пломбы.

Таблица 2. — Средняя масса блоков на этапе подготовке к пломбированию

Группы	Средняя масса блоков после эндодонтической обработки ДО пломбирования, мг (p>0,05)
1-я	3428±0,25
2-я	3427±0,18
3-я	3428±0,31
4-я	3426±0,29
5-я	3403±0,32
6-я	3398±0,36

Таблица 3. — Средняя масса блоков после пломбирования

Группы	Средняя масса блоков после эндодонтической обработки после пломбирования, мг (p>0,05)
1-я	3481±0,18
2-я	3476±0,2
3-я	3483±0,28
4-я	3491±0,23
5-я	3457±0,32
6-я	3449±0,32

Использование звуковой и ультразвуковой конденсации эндодонтических пломбировочных материалов в течение малого времени (2 с) позволяет гомогенно пломбировать корневой канал зуба (4-я группа — 58±0,2 мг; 5-я группа — 54±0,24 мг; 6-я группа — 53,4±0,15 мг). Дополнительно к этому низкочастотные волны, по данным литературы, могут оказывать положительное влияние на физико-химические свойства используемых материалов [1, 6].

Таблица 4. — Масса внесенного материала Рутсил в подготовленные блоки

Группы	Масса внесенного материала, мг (p>0,05)		
	медиана	межквартильный интервал	
1-я	52	46	53
2-я	47	47	49
3-я	54	53	55
4-я	58	56	59
5-я	54	54	55
6-я	53	52	55

Наши исследования выявили, что использование звуковых колебаний позволяет добиться еще большей плотности материала, демонстрируя лучший результат по сравнению с ультразвуком (5 и 6-я группы соответственно), однако так как значение точного критерия Фишера было больше критического (p>0,05), мы применили нулевую гипотезу и сделали вывод об отсутствии статистически значимых различий между данными методами в нашем исследовании.

Также результаты данного исследования продемонстрировали, что более продолжительное воздействие (10 с и более) отрицательным образом сказывается на плотности пломбирования каналов, что, вероятно, связано с включением молекул кислорода в массу и нарастанием ее пористости (2-я группа).

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- Использование автоматического смесителя позволяет равномерно замешивать материал с минимальным включением пузырьков воздуха — 54±0,3 мг (p>0,05).
- Использование ультразвуковой и звуковой конденсации в течение короткого промежутка времени (2 с) позволяет гомогенно пломбировать корневой канал — 54±0,24 мг (p>0,05).
- Комбинация этих методов дает оптимальный результат — 58±0,2 мг (p>0,05).
- Более продолжительная конденсация (10 с) отрицательно сказывается на плотности пломбирования каналов — 47,2±0,2 мг (p>0,05).

Литература

1. Костецкий, Ю. А. Экспериментальное обоснование применения ультразвука при эндодонтическом лечении зубов / Ю. А. Костецкий, В. А. Лобко // Стоматол. журн. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 182–184.
2. Манак, Т. Н. Эндодонтическое лечение апикальных периодонтитов с применением отечественного МТА РУТСИЛ / Т. Н. Манак // Стоматол. журн. — 2015. — Т. 17, № 3. — С. 201–214.
3. Анализ свойств материалов на основе минерал триоксид агрегата «Рутсил» / Т. Н. Манак [и др.] // Современные достижения Азербайджанской медицины. — 2013. — № 1. — С. 151–156.
4. Манак, Т. Н. Экспериментальные аспекты применения стоматологического портландцемента / Т. Н. Манак, Т. В. Чернышева, И. А. Мельников // Здоровоохранение. — 2015. — № 9. — С. 4–13.
5. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : Медиасфера, 2002. — 312 с.
6. Aminoshariae, A. Placement of mineral trioxide aggregate using two different techniques / A. Aminoshariae, G. R. Hartwell, P. C. Moon // J. Endod. — 2003. — Vol. 29, № 10. — P. 679–682.

EFFICACY OF ROOT CANAL OBTURATION WITH MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE ROOTSEAL DEPENDING OF THE TECHNIQUE OF USE

Manak T. N., Shypitsiyenskaya I. A., Kliiuko K. G.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

This article provides a basic information about the properties of materials of the group of Portland — cements and their use in the dentist’s practice. The ways to improve the quality of endodontic treatment by the increasing of density of root canal filling are discussed. We compare the efficiency of various mixing techniques and introduction of MTA into the root canal.

Keywords: MTA, density, condensation, ultrasonic and sonic devices.

Поступила 10.07.2018

ВОЗМОЖНОСТИ СПИРОВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОБЫ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ФИЗИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЛИЦ

Захаревич А. А.¹, Кузикевич А. С.², Доценко Э. А.³

¹⁻³Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр спорта», г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Велоэргометрическая проба с измерением показателей газообмена диагностическое исследование, предоставляющее дополнительную информацию о функциональном состоянии сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также уровне физической работоспособности. Данный метод является надежным диагностическим инструментом для выявления ограничения работоспособности (нарушения толерантности к физической нагрузке) при отсутствии клинических проявлений, а также уточнения причин функциональных нарушений.

Цель работы — оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы и уровня работоспособности у физически активных лиц. Приведены данные тестирования 37 представителей различных видов спорта. Результаты исследования демонстрируют гендерные различия показателей эргоспирометрии, в т. ч. пикового потребления кислорода, кислородного пульса, потребления кислорода и выделения углекислого газа на уровне порога анаэробного обмена.

Ключевые слова: спировелоэргометрия, функциональное состояние, сердечно-сосудистая система, физическая работоспособность, пиковое потребление кислорода.

Введение. Одним из методов оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы является спировелоэргометрия (далее — спироВЭП). СпироВЭП — современная высокотехнологичная диагностическая методика, также предоставляющая информацию о функциональном состоянии дыхательной системы и об уровне физической работоспособности (ФР) (с определением порога анаэробного обмена, максимального потребления кислорода) [1–3]. При спироВЭП измеряются следующие основные показатели в течение каждого дыхательного цикла: потребление кислорода (VO_2), выдыхаемый углекислый газ (VCO_2) и вентиляционные параметры. Объединение этих данных с электрокардиографическими параметрами, частотой сердечных сокращений (ЧСС), результатами эхокардиографии и уровнем артериального давления (АД) дает много ценной диагностической информации, интерпретация которой помогает в лечении сложных сердечно-сосудистых и легочных заболеваний [4].

По мнению ВОЗ, максимальное потребление кислорода (далее — МПК) является одним из наиболее информативных показателей функционального состояния кардиореспираторной системы, ее резервов, аэробного потенциала организма и уровня здоровья. МПК характеризует высшую границу доступного организму уровня окислительных процессов, предельно усиленных мышечной работой [5].

Показатели максимального/пикового потребления кислорода позволяют не только точно определить выносливость среди спортсменов, занимающихся различными видами спорта, но и судить об аэробной тренированности, функциональном состоянии и состоянии здоровья в каждом конкретном случае. Показатели порога анаэробного обмена (ПАНО) хорошо предсказывают физическую подготовленность в однородной группе спортсменов и могут быть использованы тренерами как инструмент для оценки и контроля уровня выносливости и степени тренированности [6].

На сегодняшний день спироВЭП недостаточно широко применяется в практике спортивной медицины. До настоящего времени не разработаны протоколы проведения таких тестов и критерии оценки полученных данных.

Материалы и методы. Исследования проводились на базе РНПЦ спорта Республики Беларусь в лаборатории медико-биологических исследований. В тестировании принимали участие спортсмены, занимающиеся различными видами спорта ($n = 37$), из них 25 (67,6 %) юношей и 12 (32,4 %) девушек. Возраст испытуемых составил от 16 до 21 года. Период подготовки — подготовительный.

СпироВЭП проведена по протоколу со ступенчатовозрастающей нагрузкой. Мощность первой ступени составила 100–125 Вт, длительность каждой ступени — 2 мин. Во время теста осуществлялось мониторирование ЭКГ, ЧСС, АД на каждой ступени, показателей газоанализа. Критерий остановки пробы: отказ спортсмена от дальнейшего выполнения физической нагрузки в связи максимальным утомлением либо до появления общепринятых критериев прекращения нагрузочных исследований [7]. Проба с физической нагрузкой осуществлялась на системе эргоспирометрии Schiller. Заболеваний сердечно-сосудистой,

дыхательной и других систем, которые могли бы повлиять на результаты спироВЭП, данная группа испытуемых не имела. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ «Statistica 5.0» и MS Excel. Для сравнения показателей использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При проведении спироВЭП случаев остановки пробы по медицинским показаниям не отмечено. Нарушения ритма или проводимости, а также диагностически значимая девиация сегмента ST во время пробы не зарегистрированы.

Значения медиан (Me) с интерквартильным размахом (далее — ИКР) показателей ЧСС и АД, а также показателей физической работоспособности по результатам спироВЭП представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Показатели физической работоспособности при спироВЭП

Показатели	Юноши (n = 25)		Девушки (n = 12)	
	Me	ИКР	Me	ИКР
ЧСС исходно сидя, уд/мин	85	80; 92	85	79; 98
АДс исходно сидя, мм рт. ст.	125*	120; 130	115	110; 120
АДд исходно сидя, мм рт. ст.	80*	80; 80	70	70; 80
ЧСС мах, уд/мин	180*	170; 186	168,5	161,5; 178,5
АДс мах, мм рт. ст.	200*	190; 220	177,5	170; 180
АДд мах, мм рт. ст.	70	50; 80	60	60; 65
Время работы, мин	16*	14; 16	10	9; 11
Объем выполненной работы, кгм	20400*	16800; 20400	9000	7800; 10350
Максимально достигнутая мощность нагрузки, Вт	300м	275; 300	200	187,5; 212,5
Максимально достигнутая мощность нагрузки на кг, Вт/кг	3,19*	3,03; 3,45	2,84	2,696; 3,18
% от максимальной возрастной ЧСС	89	84; 92	88	82,5; 90,5
* — $p < 0,05$.				

Исходная ЧСС в положении сидя на велоэргометре у юношей и девушек составила 85 уд/мин. Показатели исходного систолического АД (АДс) и диастолического АД (АДд) у юношей — 125 и 80 мм рт. ст., что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у девушек (115 и 70 мм рт. ст.). На пике нагрузки у юношей значение ЧСС достигло 180 уд/мин, что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у девушек — 168,5 уд/мин. Также достоверные ($p < 0,05$) различия выявлены по показателям максимально достигнутого АДс — 200 и 177,5 мм рт. ст. у юношей и у девушек соответственно. Показатели АДд у юношей и девушек на пике нагрузки достоверных отличий не имели и составили соответственно 70 и 60 мм рт. ст.

Для оценки физической работоспособности анализировались следующие показатели: время работы, объем выполненной работы, максимально достигнутая мощность нагрузки, мощность нагрузки в пересчете на килограмм массы тела, % от максимальной возрастной ЧСС.

Практически все показатели общей работоспособности у юношей достоверно превышают показатели девушек этой же возрастной группы. По результатам спироВЭП уровень ФР у юношей оценен как «выше среднего» и «высокий», у девушек — «средний» и «выше среднего». Максимально достигнутая мощность в тесте составила 300 и 200 Вт соответственно. Значение максимально достигнутой мощности в тесте у юношей было выше на 33,3 %, чем у девушек ($p < 0,05$). При этом по величине коэффициента работоспособности, рассчитанного для каждой из групп с учетом массы тела спортсменов, выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия. У юношей данный показатель был выше на 11 % и составил 3,19 Вт/кг, а у девушек — 2,84 Вт/кг. Такая же закономерность выявлена при анализе объема выполненной работы в тесте (в абсолютных значениях и с учетом массы тела спортсменов). Объем выполненной работы в тесте у юношей составил 20400 кгм, у девушек — 9000 кгм ($p < 0,05$).

Показатели газоанализа, зарегистрированные у юношей и девушек при проведении спироВЭП, представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Специфические показатели газоанализа

Показатели	Юноши		Девушки	
	Ме	ИКР	Ме	ИКР
Время ПАНО, мин	11,1*	9,2; 13,2	7,65	6,5; 9,1
ЧСС при RER = 1, уд./мин	167	154; 178	160,5	156; 164
VO ₂ ПАНО, мл/мин	3048*	2772; 3704	2167	1664; 2588
VCO ₂ ПАНО, мл/мин	3124*	2830; 3732	2183	1666; 2604
RER peak	1,09	1,03; 1,15	1,09	1,01; 1,18
VO ₂ на пике нагрузки, мл/мин	3620*	3164; 3848	2598	2135; 2795
VCO ₂ на пике нагрузки, мл/мин	3920*	3586; 4106	2591	2282; 2791
КП на пике нагрузки, мл/уд./мин	20,2*	18; 22,2	15,5	12,75; 16,85
VO ₂ peak, мл/мин/кг	39,5*	38,34; 42,93	35,841	33,09; 37,31
* — p<0,05.				

У юношей время ПАНО составило 11,1 мин; это значение достоверно ($p>0,05$) выше, чем у девушек (7,65 мин). Также достоверные различия ($p<0,05$) выявлены при анализе показателей потребления кислорода и выделения углекислого газа на уровне ПАНО (VO₂ПАНО, VCO₂ПАНО). У юношей эти значения соответственно составили 3048 и 3124 мл/мин, у девушек — 2167 и 2183 мл/мин.

Абсолютные значения VO₂ и VCO₂ на пике нагрузки у юношей достоверно ($p<0,05$) выше, чем у девушек. Значение первого показателя у юношей — 3620 мл/мин, у девушек — 2598 мл/мин, второго — 3920 и 2591 мл/мин соответственно. Значения кислородного пульса (КП) на пике нагрузки у юношей составили 20,2 мл/уд/мин, что достоверно ($p<0,05$) выше, чем у девушек — 15,5 мл/уд/мин.

МПК у юношей составило 39,5 мл/мин/кг, что достоверно ($p<0,05$) выше, чем у девушек — 35,84 мл/мин/кг. По результатам спироВЭП уровень физического здоровья по соотношению фактической и должной величины МПК у юных спортсменов оценен как высокий. Уровень ФР по величине МПК у юношей оценен как «выше среднего», у девушек — «средний».

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют гендерные различия показателей пикового потребления кислорода, кислородного пульса, потребления кислорода и выделения углекислого газа на уровне порога анаэробного обмена у юных атлетов.

Показатели спироВЭП (максимальное потребление кислорода, порог анаэробного обмена и кислородный пульс) являются объективными и информативными для оценки общей физической работоспособности и функционального состояния сердечно-сосудистой системы спортсменов.

Для дальнейшей корректной оценки функционального состояния кардиореспираторной системы и физической работоспособности юных спортсменов необходимо проведение спироВЭП в динамике.

Литература

1. Биктимирова, А. А. Применение кардиореспираторного тестирования в спортивной медицине / А. А. Биктимирова, Н. В. Рылова, А. С. Самойлов // *Практ. медицина.* — № 3 (79). — 2014. — С. 50–53.
2. Возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке физической работоспособности и функционального состояния дыхательной системы у здоровых лиц / Л. Б. Постникова [и др.] // *Вестн. современ. клинич. медицины.* — 2015, № 1. — С. 35–42.
3. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations / M. Guazzi [et. al.] // *Circulation.* — 2016. — Vol. 133, № 24. — P. 694–711.
4. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в клинической практике/ О. Б. Кербиков [и др.] // *Клин. практика.* — 2012. — № 2. — С. 58–70.
5. Мустафина, М. Х. Кардиореспираторный нагрузочный тест / М. Х. Мустафина, А. В. Черняк // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* — 2013. — № 3. — С. 56–62.
6. Определение пикового потребления кислорода: физиологические основы и области применения / Н. Н. Колосова, К. В. Шаталов, Л. А. Бокерия // *Креативная кардиология.* — 2014, № 1. — С. 48–57.
7. Exercise Standards for Testing and Training A Scientific Statement From the American Heart Association / G. F. Fletcher [et. al.] // *Circulation.* — 2013. — Vol. 128, № 8. — P. 873–934.

A CAPABILITY OF SPIROVELOERGOMETRY IN THE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CONDITION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PHYSICALLY ACTIVE PERSONS

Zakharevich A. L.¹, Kuzikevich A. S.², Dotsenko E. A.³

¹⁻³State Educational Institution “Republican scientific and practical center of sport”, Minsk, Republic of Belarus;

³Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The article examines the use of spirometry in young athletes to assess physical health and functional condition of cardiovascular system. The study's results demonstrate gender differences in the indicators of peak oxygen consumption, oxygen pulse, oxygen consumption and carbon dioxide exhalation at the level of anaerobic metabolism threshold of young athletes. The authors demonstrated own results of spirometry in healthy persons.

Keywords: spirometry, functional condition, cardiovascular system, physical working capacity, maximal oxygen consumption.

Поступила 25.07.2018

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АТЕРОГЕННОГО ГЕНЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБРАЗА ЖИЗНИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Хвацевская Г. М.¹, Карпович А. И.², Неробеева С. И.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский колледж», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Процесс «омоложения» смертности от сердечно-сосудистых заболеваний обуславливает необходимость изучения факторов риска развития атеросклероза среди молодежи. Особенно актуальным является изучение состояния здоровья учащейся молодежи, т. к. именно этой группе населения предстоит реализовывать такие важные социальные функции, как профессиональная, репродуктивная, интеллектуальная и нравственная. Следовательно, здоровая нация — залог благополучного будущего любого государства.

Проводилось изучение распространенности факторов риска развития атеросклероза в зависимости от образа жизни у учащейся молодежи. Профилактические мероприятия по предотвращению факторов риска развития атеросклероза нужно начинать с детства, формируя правильный образ жизни, и продолжать активно проводить в подростковом возрасте на этапе формирования поведенческих привычек,

Только эффективная первичная профилактика, основанная на приоритете здорового образа жизни, может способствовать реальному снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и сможет повлиять на продолжительность и качество жизни у этих лиц при переходе их в старшие возрастные группы.

Ключевые слова: факторы риска, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, первичная профилактика, здоровый образ жизни.

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему продолжают оставаться ведущей причиной, определяющей высокий уровень заболеваемости, инвалидности и смертности населения большинства развитых стран мира.

По данным экспертов ВОЗ, от болезней сердца ежегодно умирает около 17 млн жителей планеты. Кроме того, прогнозируется дальнейший рост числа ССЗ и смертности от них как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни.

Особую тревогу вызывает в последние годы наметившаяся негативная тенденция к увеличению смертности от ССЗ у лиц молодого трудоспособного возраста.

За последние 10–20 лет смертность от ССЗ (по данным ВОЗ) среди молодого (до 31 года) населения планеты возросла на 5–15 % [2].

Беларусь также не является исключением. Ведущее место среди причин смерти по-прежнему занимают болезни системы кровообращения (БСК). За последние 5 лет доля этих заболеваний в структуре общей смертности составляла свыше 51 % [3].

ССЗ, обусловленные атеросклерозом, начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов. На сегодняшний день убедительно доказано, что атеросклероз закладывается уже в детском и юношеском возрасте. Фиброзные бляшки в аорте и коронарных сосудах у детей и подростков 10–15 лет находят соответственно в 10 и 18 % случаев. Атеросклероз трудно распознается особенно на начальных стадиях, длительно, десятилетиями (20–40 лет), протекает скрыто и незаметно. К моменту клинических проявлений заболевания уже имеется сужение просвета артерии на 50–80 % [1, 3].

Многочисленными исследованиями установлено, что развитие ССЗ тесно связано с особенностями образа жизни и факторами риска (ФР) — курением, нездоровым питанием, недостаточной физической активностью, избыточной массой тела, артериальной гипертензией, психосоциальными факторами и др. [5, 6].

Процесс «омоложения» смертности от ССЗ обуславливает необходимость изучения ФР развития атеросклероза среди молодежи. Особенно актуальным является изучение состояния здоровья учащейся молодежи, т. к. именно этой группе населения предстоит реализовывать такие важные социальные функции, как профессиональная, репродуктивная, интеллектуальная и нравственная. Следовательно, здоровая нация — залог благополучного будущего любого государства.

Наиболее эффективным способом уменьшения заболеваемости и смертности от них является первичная профилактика, т. е. борьба с ФР, что подтверждает опыт многих зарубежных стран (Западной Европы, США, Японии, Австралии, Новой Зеландии и др.) и результаты крупных контролируемых профилактических программ (CINDI, TACIS). Профилактические мероприятия (активная пропаганда здорового образа жизни и эффективный контроль ФР), проводимые в этих странах, позволили за 20 лет снизить на 50 % и более кардиоваскулярную смертность.

Общеизвестно, что ССЗ являются одной из ведущих причин смертности населения. Первичная профилактика данной патологии остается неэффективной до сих пор, о чем свидетельствует негативная тенденция к увеличению смертности населения от ССЗ в целом и особенно лиц молодого трудоспособного возраста. Учитывая финансовые затраты, необходимые для лечения атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений, а так же положительный опыт эффективной профилактики ряда стран, позволивший снизить кардиоваскулярную смертность на 50 %, особую актуальность приобретают первичные профилактические мероприятия, направленные на выявление и борьбу с ФР [2, 3].

Цель работы — сравнительный анализ распространенности ФР развития атеросклероза и изучение особенности образа жизни среди учащейся молодежи путем анонимного анкетирования.

Материалы и методы. Исследование проводилось среди учащихся Белорусского государственного медицинского колледжа (БГМК) и студентов Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ), обучающихся по специальности «Сестринское дело» и «Лечебное дело». Всего обследовано 455 человек (из них 224 учащиеся колледжа и 231 студент медицинского университета) в возрасте от 18 до 24 лет.

Перед исследованием все участники были ознакомлены с целью проведения анкетирования, правилами заполнения анкеты; получено добровольное информированное согласие.

Опрос проводился по специально разработанной анкете (на основании рекомендаций ВОЗ) по изучению распространенности факторов риска развития атеросклероза:

- нерациональное (атерогенное) питание;
- избыточная масса тела;
- повышение артериального давления (АД);
- табакокурение;
- малоподвижный образ жизни;
- психоэмоциональные нагрузки, чувство напряженности и стресса;
- потребление спиртных напитков;
- наследственная предрасположенность.

В исследование не были включены учащиеся и студенты с наличием в анамнезе симптоматической (вторичной) артериальной гипертензии, острой ревматической лихорадки, врожденных и приобретенных пороков сердца.

Полученные результаты были оформлены в виде электронных таблиц MS Excel и обработаны с помощью стандартного пакета статистических программ «Statistica 8.0». Результаты признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования по выявлению основных факторов риска развития атеросклероза у лиц молодого возраста, установлено, что атерогенный тип питания имеет 27,9 % обследуемых (127 учащихся и студентов).

Высококалорийное питание с высоким содержанием в пищевом рационе животных жиров, продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами и холестерином, приводит к накоплению в гепатоцитах избыточного количества холестерина, что ведет по принципу обратной связи к снижению синтеза специфических рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), вследствие чего полностью или частично теряется способность печени удалять их из крови. В результате в крови резко повышается концентрация липопротеидов, что усиливает риск развития атеросклероза [2, 5].

К одним из наиболее значимых ФР относится избыточная масса тела и ожирение, являющиеся не только самостоятельным и независимым фактором риска развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний, но и возможно, одним из пусковых механизмов других факторов риска: артериальной

гипертензии (АГ), дислипидемии, инсулинорезистентности [1, 4, 5]. В процессе исследования выявлены изменение индекса массы тела у 87 учащихся и студентов (19,1 %): у 35 (7,7 %) — избыток массы тела, у 4 (0,9 %) — ожирение, у 48 (10,5 %) — дефицит массы тела (рисунок 1).

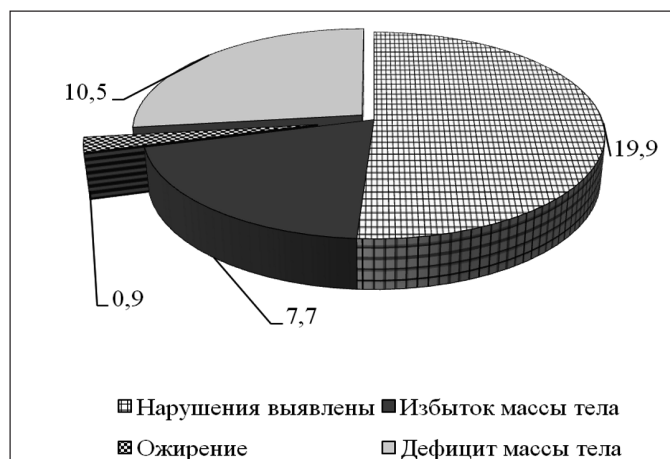


Рисунок 1. — Изучение нарушения индекса массы тела

Существенную роль в развитии атеросклероза играет повышение АД. Риск возникновения клинических проявлений атеросклероза у пациентов с АГ примерно в 3–4 раза выше, чем у лиц без сопутствующей артериальной гипертензии [1, 2, 4]. В нашем исследовании повышение АД отмечено у 31 человека (6,8 %),

Курение представляет серьезную проблему нашего общества и способствует развитию целого ряда хронических неинфекционных заболеваний. Доказано, что степень риска, связанного с курением, сопоставима с риском дислипидемии и АГ. Риск развития ССЗ у курящих в 2–3 раза выше, чем у некурящих [4, 5]. Распространенность курения среди обследуемых составила 11,6 % (курили 53 человека), при этом 39,6 % (21 человек) из них начали курить до 16-летнего возраста, а 60,4 % (32 человека) выкуривают от 10 штук до 1 пачки сигарет в сут (рисунок 2).

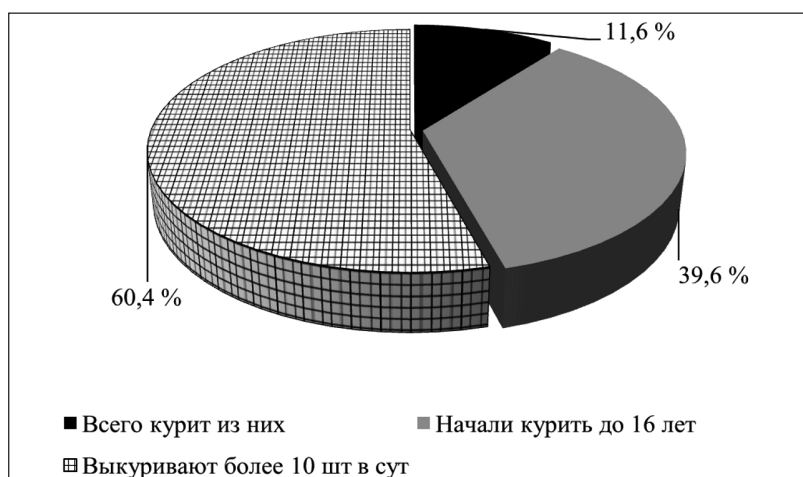


Рисунок 2. — Распространенность курения среди учащейся молодежи

Низкая физическая активность является важнейшим фактором формирования целого ряда заболеваний, наблюдаются неадекватные реакции сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем на любые внешние воздействия. Усиливается выброс в кровяное русло катехоламинов и других биологически активных веществ, так или иначе оказывающих повреждающее действие на сосудистую систему, миокард и проводящую систему сердца.

Недостаточная физическая активность закономерно сопровождается развитием ожирения, нарушениями липидного обмена, склонностью пациентов к спастическим реакциям и повышению АД, снижению скорости метаболических процессов, что также способствует развитию атеросклероза. Общепризнано, что

низкая физическая активность способствует развитию ССЗ в 1,5–2,4 раза чаще, чем у людей, ведущих физически активный образ жизни [2, 5].

Малоподвижный образ жизни нами выявлен у 336 человек (73,8 %), только 14,9 % — 68 учащихся и студентов ежедневно делают утреннюю гимнастику и 11,2 % — 51 занимается в секциях.

Данные наших исследований выявили психоэмоциональную нагрузку, чувство напряженности и стресса в 76,3 % случаев — 347 учащихся. Наши данные согласуются с многочисленными контролируемые исследованиями и показывают, что частые психоэмоциональные ситуации способствуют развитию атеросклероза и также являются ФР ССЗ [4].

Широкое распространение потребления алкоголя [2, 3] представляет серьезную угрозу для физического и психического здоровья нации Республики Беларусь. Однозначного мнения о роли алкоголя в развитии атеросклероза до сих пор нет. Среди обследованных употребляют алкоголь более 2 раз в мес. 25 % опрошенных (114 человек), до 2 раз в мес. — 47,5 % (216 человек), только по праздникам — 12,5 % (57 человек), не употребляли никогда — 14,9 % (68 человек).

Риск возникновения ССЗ значительно возрастает у людей, имеющих наследственную предрасположенность [3, 5, 6]. Нами выявлено в процессе исследования, что у 21,1 % анкетированных (96 человек) имеет место отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии.

При исследовании выявлено наличие в анамнезе у 7 % родителей артериальной гипертензии, у 4 % — инфаркта миокарда, у 2,3 % — острого нарушения мозгового кровообращения; среди дедушек и бабушек артериальная гипертензия выявлена у 46 %, инфаркт миокарда — у 19 %, острое нарушение мозгового кровообращения — у 27% случаев (рисунок 3).

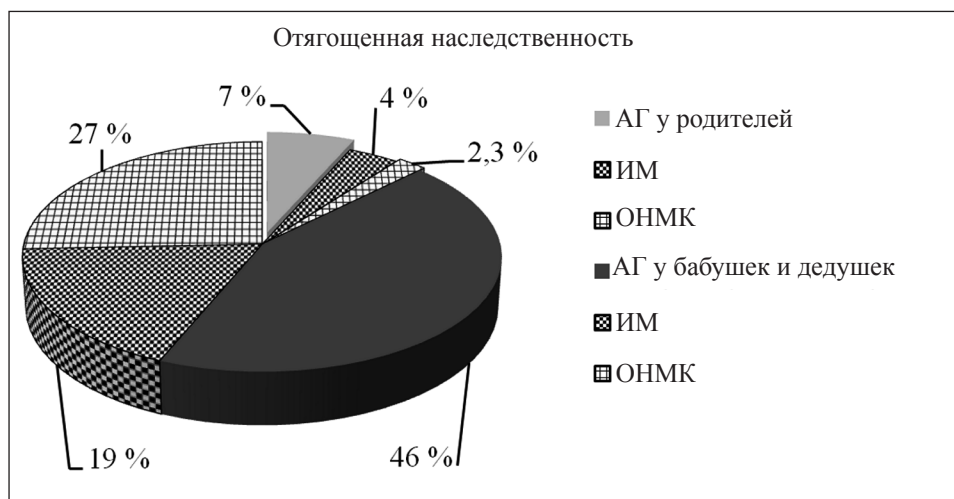


Рисунок 3. — Наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии

Полученные данные позволяют констатировать высокую распространенность среди учащихся и студентов наиболее значимых ФР для здоровья, связанных с особенностями образа их жизни: низкая физическая активность, высокий уровень психоэмоциональной нагрузки, широкое распространение атерогенного типа питания, наличие вредных привычек (табакокурение, алкоголь), повышение артериального давления. У 53 опрошенных (11,6 %) выявлено наличие 3-х и более ФР одновременно, сочетанное влияние которых повышает риск развития ССЗ. Риск развития ССЗ у этих лиц может быть высоким из-за сочетанного влияния ФР друг на друга, даже если уровень каждого из них будет повышен умеренно.

Учитывая, что атеросклероз начинает развиваться уже в детском и подростковом возрасте, профилактику его нужно начинать с детства и активно продолжать в подростковом возрасте, когда формируются поведенческие привычки, определяющие образ жизни взрослого человека и выступающие затем в роли ФР развития ряда ССЗ. Пропаганда здорового образа жизни должна проводиться в семье, школе, а затем в учебных заведениях.

Таким образом, в основе первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний лежит борьба с факторами риска. Лучше, конечно, избежать привычек, формирующих эти факторы риска, но в то же время никогда не поздно попытаться отказаться от них.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют:

- о необходимости проведения эффективной первичной профилактики ССЗ;
- о целесообразности выявления факторов сердечно-сосудистого риска уже в молодом возрасте;

- о выделении групп высокого риска развития ССЗ;
- о проведении у них углубленного обследования и коррекции ФР.

По результатам данного исследования разработаны практические рекомендации, которые объединены в памятки по здоровому образу жизни для учащихся Белорусского государственного медицинского колледжа и студентов Белорусского государственного медицинского университета.

Выводы:

1. Результаты исследования позволяют констатировать высокую распространенность среди учащихся и студентов наиболее значимых ФР развития ССЗ атерогенного генеза, связанных с особенностями их образа жизни.
2. Данное исследование позволило выделить группу высокого риска развития ССЗ среди учащихся и студентов (имеющих три и более ФР), нуждающихся в углубленном обследовании и коррекции ФР.
3. Только эффективная первичная профилактика, основанная на приоритете здорового образа жизни, может способствовать реальному снижению заболеваемости и смертности от ССЗ и сможет повлиять на продолжительность и качество жизни у этих лиц при переходе их в старшие возрастные группы.
4. Полученные данные свидетельствуют о необходимости не только продолжения, но и усиления работы по повышению мотивации молодого поколения к ведению здорового образа жизни. Только при таком условии каждый сможет постепенно осознать значение, а затем принять на себя ответственность за собственное здоровье — как главную человеческую ценность. А в последующем такие медицинские работники смогут эффективно и качественно распространять знания, умения и навыки здорового образа жизни среди населения, являя собой наглядный пример.

Литература

1. Галстян, А. Г. Распространенность основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц молодого возраста / А. Г. Галстян // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2013. — № 4. — С. 11–13.
2. Зволинская, Е. Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста / Е. Ю. Зволинская, А. А. Александров // Кардиология. — 2010. — № 8. — С. 37–47.
3. Мрочек, А. Г. Профилактика болезней сердца / А. Г. Мрочек // Актуальные вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и коррекции факторов риска : сб. научно-популярных материалов для специалистов учреждений здравоохранения. — Тула, 2015. — С. 11–16.
4. Национальные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике // Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Бел. науч. о-во кардиологов. — Минск : Доктор Дизайн, 2010. — 20 с.
5. Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы. [Электронный ресурс] : постановление Совета Министров Республики Беларусь, 14 марта 2016 г., № 200 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь.
6. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди школьников 11–14 лет / А. А. Александров [и др.] // Профилактическая медицина. — 2010. — № 4. — С. 22–26.

STUDY OF THE PREVALENCE OF RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES OF ATHEROGENIC ORIGIN DEPENDING ON THE LIFESTYLE AT A YOUNG AGE

Khvashevskaya G. M.¹, Karpovich A. I.², Nerobeeva S. I.¹

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “The Belarusian State Medical College”, Minsk, Republic of Belarus*

The process of rejuvenation of mortality from cardiovascular diseases necessitates the study of risk factors for atherosclerosis among young people. Particularly relevant is the study of the health of young students, as it is this group of the population to implement such important social functions as professional, reproductive, intellectual and moral. Therefore, a healthy nation—the key to a prosperous future of any state.

The prevalence of risk factors for atherosclerosis depending on the lifestyle of students was studied. Preventive measures to prevent risk factors for atherosclerosis should be started from childhood, forming the right way of life and continue to be actively carried out in adolescence at the stage of formation of behavioral habits,

Only effective primary prevention, based on the priority of a healthy lifestyle, can contribute to a real reduction in morbidity and mortality from cardiovascular diseases and can affect the duration and quality of life of these persons when they move to older age groups.

Keywords: risk factors, atherosclerosis, cardiovascular diseases, primary prevention, healthy lifestyle.

Поступила 10.07.2018

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ДЛЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ОДНОКРАТНОМ И КУРСОВОМ ВВЕДЕНИИ

Иванов Д. С., Андреев С. В., Гапанович В. Н., Бердина Е. Л., Павленко В. С., Елина Т. С.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В настоящее время в медицинской практике в качестве основы для обеспечения пациентов различного профиля нутриентами, в т. ч. аминокислотами, широко применяется парентеральное питание. Лекарственные средства (далее — ЛС) данной группы в Республике Беларусь до недавнего времени не выпускались, в связи с чем значительные потребности отечественного здравоохранения удовлетворялись только за счет закупки импортных препаратов. В рамках Государственной программы развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь на 2016–2020 гг. отечественными учеными осуществляется разработка инновационного лекарственного средства в форме раствора для инфузий, в состав которого входят 16 незаменимых и заменимых аминокислот, а также оригинальная композиция ионов.

Ключевые слова: парентеральное питание, аминокислоты, доклинические исследования, LD₅₀, острая токсичность, субхроническая токсичность.

Введение. На сегодняшний день в соответствии с рекомендациями ESPEN (Европейское общество парентерального и энтерального питания), A.S.P.E.N. (Американское общество парентерального и энтерального питания), а также JSPEN (Японское общество парентерального и энтерального питания) и BAPEN (Британская ассоциация парентерального и энтерального питания) аминокислотное парентеральное питание (далее — ПП) показано в следующих клинических случаях: пред- и послеоперационный период при поражениях пищевода, желудка и кишечника; непроходимость различных отделов пищеварительного тракта; тяжелые ожоги, травмы; обширные оперативные вмешательства на органах грудной клетки; острый панкреатит (в т. ч. панкреонекроз); гнойно-септические осложнения заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (гнойный перитонит, абсцессы, высокие кишечные свищи); острая кишечная непроходимость; психическая анорексия и др. [1].

На протяжении последних 4-х десятилетий на основе результатов многочисленных исследований на экспериментальных животных и клинических наблюдений было достигнуто однозначное понимание того, что большинство критических состояний увеличивает потребности организма в протеинах, а также в отдельных аминокислотах [2]. Тем не менее, до недавнего времени в крупных клинических испытаниях основное внимание уделялось коррективке энергетического дисбаланса, при этом недостаточно учитывалась роль белковой составляющей ПП, что негативно отражалось на состоянии пациентов и результатах проводимой терапии [3].

Между тем, одним из критериев успешности проводимого ПП у пациентов в критических состояниях является поддержание белкового обмена на адекватном уровне с целью снижения гиперкатаболической реакции и обеспечения организма предшественниками для синтеза протеинов в тканях, характеризующихся высокой скоростью обмена веществ, что позволяет сохранить функциональную активность основных органов жизнеобеспечения и обеспечить их протекцию в период реконвалесценции [4]. Игнорирование данного подхода приводит к белково-энергетической недостаточности, отличительными особенностями которой являются генерализованная мышечная атрофия, а также потеря жировой ткани. При этом атрофия мышц представляет собой гораздо более серьезную проблему, чем потеря липидов, из-за высокой угрозы для жизни и практической необратимости. Как уже отмечалось выше, многие критические состояния существенно повышают потребности организма в количестве поступающего извне белка, в т. ч. по причине увеличения потерь аминокислот при экссудатах или свищах в ране, воспалительной диарее, почечной заместительной терапии, или патологического усиления катаболизма мышечных протеинов, как это происходит при высокодозной терапии глюкокортикоидами, или системном воспалительном ответе на сепсис и обширные травматические поражения [2, 4, 5].

Результаты исследований однозначно свидетельствуют о том, что инфузии аминокислотных растворов оказывают благоприятное влияние на положительный исход терапии пациентов с интенсивным катаболизмом белков, для которых отмечается высокий уровень экскреции азота в моче по отношению к мышечной массе. Быстрое пополнение пула аминокислот улучшает клинические результаты на ранней, потенциально наиболее лабильной фазе критического состояния, препятствуя стремительной атрофии мышц за счет снабжения тканей нутриентами, необходимыми для оптимального заживления ран и защиты организма [3].

Ключевое преимущество парентеральных аминокислотных растворов перед энтеральным питанием — немедленное поступление в организм существенного количества белкового субстрата без других источников калорий. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что внутривенное введение аминокислот

в дозах от 2,5 до 3,0 г/кг собственного веса является безопасным для использования в клинической практике, за исключением пациентов с рефрактерной гипотензией, сепсисом или тяжелыми заболеваниями печени [2, 3, 5]. Тем не менее, вопросам безопасности применения инфузионных растворов, содержащих аминокислоты, в т. ч. с точки зрения системной токсичности, уделяется первоочередное внимание при разработке и последующей регистрации.

Цель работы — исследование потенциальных токсических свойств разрабатываемого инновационного инфузионного раствора для аминокислотного парентерального питания в условиях однократного введения нарастающих дозировок с учетом видовой специфичности экспериментальных животных (острая токсичность), а также при 28-дневном курсовом введении (субхроническая токсичность).

Материалы и методы. Дизайн исследования острой токсичности разрабатываемого ЛС, сформированный в соответствии с требованиями [6], представлен в таблице 1.

Таблица 1. — Дизайн исследования острой токсичности разрабатываемого аминокислотного инфузионного раствора

Экспериментальная серия	Количество животных	Вводимая доза, мл/кг
Беспородные белые мыши, внутривенный путь введения		
Интактные животные	10	–
1-я опытная серия	10	50
2-я опытная серия	10	75
3-я опытная серия	10	100
4-я опытная серия	10	125
Крысы линии Wistar, внутривенный путь введения		
Интактные животные	10	–
1-я опытная серия	10	10
2-я опытная серия	10	20
3-я опытная серия	10	30
4-я опытная серия	10	40
Кролики линии Шиншилла, внутривенный путь введения		
Интактные животные	6	–
1-я опытная серия	6	100

В экспериментах использовали животных обоего пола, рандомизированно разделенных на серии (в качестве критерия рандомизации использовалась масса тела таким образом, чтобы индивидуальное значение не отклонялось от среднего значения в пределах одной серии более чем на 10 %). Начальные дозы выбирали исходя из максимально допустимого при каждом используемом способе введения объема раствора для соответствующего вида животного согласно [6, 7].

За животными проводили наблюдение в течение 14 сут, ежедневно отслеживая их общее состояние, а также возможные проявления интоксикации. Взвешивание осуществляли при рандомизации, а также через 7 и 14 сут после введения ЛС. После эвтаназии производили вскрытие экспериментальных животных, выделение основных органов жизнеобеспечения (тимус, сердце, легкие, печень, селезенка, почки), проводили их макроскопическое описание и взвешивание.

Для изучения субхронической токсичности было сформировано 3 опытные серии крыс линии Wistar по 10 самцов и 10 самок в каждой, которым на протяжении 28 дней вводили разрабатываемый ЛС в следующих дозах: суточная терапевтическая — 20 мл/кг массы тела; 1,5-кратная суточная терапевтическая — 30 мл/кг; высшая, учитывающая возможность развития токсических эффектов — 50 мл/кг. Заготовку биологического материала осуществляли по окончании курса инфузий.

Аминокислотный инфузионный раствор вводили в нативном виде внутривенно со скоростью 1 мл/мин с интервалом 24 ч.

Также формировали серию интактных животных, которым никаких введений не осуществляли.

В ходе эксперимента регистрировали динамику массы тела крыс один раз в неделю на протяжении курса введения инфузионного раствора; используемое оборудование — весы Scout Pro (Mettler-Toledo, Китай). Ректальную температуру измеряли один раз в неделю через 1 ч после инфузии исследуемого ЛС термометрами «Microlife 16 F₁» (Тайвань).

Забор образцов крови осуществляли по окончании курсового введения ЛС из аксиллярной (подключичной) вены. В качестве антикоагулянтов использовали:

- для гематологического анализа — ЭДТА трикальциевая соль (пробирки Microvette, «Sarstedt», Германия);
- для биохимического и ионного анализа, а также определения осмоляльности плазмы — 0,4 % раствор гепарина (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь; 1 мг гепарина на 5 мл крови).

Биохимические показатели плазмы крови экспериментальных животных изучали с помощью автоматического биохимического анализатора «Biosystems A25» (Испания) и диагностических наборов этого же производителя.

Величину гематокрита, уровень гемоглобина, количество форменных элементов крови и ряд производных показателей исследовали с помощью анализатора крови модели «Celltac» («Nihon Kohden», Япония).

Определение осмоляльности плазмы проводили в соответствии с ГФ РБ II, 2.2.35. Используемое оборудование: миллиосмометр-криоскоп МТ-5 (НПП «Буревестник», Российская Федерация).

Ионный состав плазмы (Na^+ , K^+ , Cl^-) измеряли на приборе Easy Stat (Medica Corporation, США).

Образцы мочи заготавливали, высаживая животных в клетки с мочеприемниками на 2 ч. Используемое аналитическое оборудование: экспресс-анализатор мочи АМ 2100 («Солар», Республика Беларусь), тест-полоски Уриполиан-ХН (производства ООО «Биосенсор АН», Российская Федерация).

Отслеживали динамику следующих электрофизиологических показателей: ударный объем крови (УОК), минутный объем крови (МОК), частота сердечных сокращений (ЧСС), степень насыщения крови кислородом (оксигенация; SpO_2) и частота дыхательных движений (ЧДД), которые регистрировали с помощью аппарата для электрофизиологических исследований на мелких лабораторных животных MP 150WSW-G (Biopac System Inc., США).

Оценку функционального состояния почек проводили при помощи унифицированного теста с красителем феноловым красным (ФК), печени – с красителем бромсульфалеином (БСФ).

После эвтаназии, вскрытия и выделения органов из полости тела проводили их макроскопическое описание и взвешивание на весах Scout Pro (Mettler-Toledo, Китай).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью лицензионной программы GraphPad Prism 5.00.288. Вывод о различии средних значений делали, используя One-way ANOVA и критерий достоверно значимой разности Тьюки — при параметрическом распределении данных, а также критерий Краскела–Уоллиса — при непараметрическом соответственно. Определение LD_{50} проведено по методу Литчфилда и Уилкоксона.

Основные правила содержания животных и ухода за ними соответствовали [6], все рутинные манипуляции выполнялись в соответствии со стандартными операционными процедурами отдела экспериментальной медицины и фармации республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр ЛОТИОС».

Исследования проведены с соблюдением принципов, отраженных в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Результаты и их обсуждение.

Исследование острой токсичности

Нами не было зафиксировано гибели животных всех используемых видов ни в одной из опытных серий (таблица 1), в связи с чем рассчитать LD_{50} разрабатываемого аминокислотного инфузионного раствора не представлялось возможным.

Поведенческая активность животных всех опытных серий в первые 4 ч после введения исследуемого ЛС оставалась на уровне значений, регистрируемых в серии интактного контроля. При различных путях введения инфузионного раствора во всем диапазоне изученных доз (таблица 1) признаки интоксикации в 1-е сут после введения зарегистрированы не были, а также в течение всего последующего периода наблюдений (14 сут). Животные оставались активными, внешние признаки нарушения их общего состояния отсутствовали, шерстный покров сохранялся блестящим, участков облысения и выделений из естественных отверстий отмечено не было.

Однократное внутривенное введение разрабатываемого ЛС самцам и самкам лабораторных животных в исследуемых дозах не вызывало существенных изменений массы тела относительно значений, полученных в соответствующий временной период у интактных животных.

При вскрытии и осмотре грудной и брюшной полостей выпота не обнаруживали. По результатам макроскопического исследования основных органов жизнеобеспечения (тимус, сердце, легкие, печень, селезенка, почки) существенных различий между опытными сериями каждого из исследуемых видов животных и соответствующей серией интактного контроля установлено не было. Статистический анализ относительной массы органов через 14 сут после введения разрабатываемого ЛС во всем диапазоне исследованных доз не выявил достоверных различий между значениями, полученными во всех опытных сериях относительно интактных животных.

Результаты, полученные в ходе изучения острой токсичности, позволяют отнести разрабатываемый аминокислотный инфузионный раствор к VI классу токсичности (относительно безвредно) согласно модифицированной классификации Организации экономического содействия и развития — OECD [6].

Исследование субхронической токсичности

Внутривенное введение разрабатываемого ЛС не вызывало гибели животных и признаков интоксикации на протяжении всего периода введения во всем диапазоне исследованных доз. Крысы получали стандартизированный корм в соответствии с нормой для данного вида животных в зависимости от их массы тела и съедали его полностью. Суточное потребление воды было примерно равным и находилось в диапазоне 16–18 мл на животное. Статистический анализ динамики массы тела крыс самцов, а также ее прироста (%) в течение всего периода внутривенного введения разрабатываемого ЛС не выявил существенных отклонений от значений, полученных у интактных животных. Статистически значимое ($p < 0,05$) отставание по приросту массы тела крыс самок регистрировали в течение всего периода введения исследуемого инфузионного раствора в дозе 30 мл/кг массы тела. При этом инфузии в дозе, предполагающей развитие токсического эффекта (50 мл/кг), не вызывали негативного влияния на значения данного показателя.

Средние значения диапазона ректальной температуры крыс в течение исследования варьировали от $38,3 \pm 0,1$ до $38,6 \pm 0,1$ °C у самцов и от $38,4 \pm 0,1$ до $39,0 \pm 0,1$ °C — у самок. Повышение или, наоборот, снижение значений температуры тела не носило системного характера. Регистрируемые колебания не зависели от вводимой дозы инфузионного раствора и находились в пределах физиологической нормы для данного вида животных.

Значения исследуемых гематологических показателей крови по сериям эксперимента представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Гематологические показатели крови крыс при изучении субхронической токсичности разрабатываемого аминокислотного инфузионного раствора

Исследуемые показатели	Интактные животные	1-я опытная серия (50 мл/кг)	2-я опытная серия (30 мл/кг)	3-я опытная серия (20 мл/кг)
Самцы				
Эритроциты, $10^{12}/л$	$8,1 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,1$	$8,4 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,2$
Гемоглобин, г/л	$142,1 \pm 1,5$	$135,5 \pm 1,8$	$147,7 \pm 3,0$	$142,1 \pm 2,1$
Гематокрит, %	$43,1 \pm 0,7$	$43,5 \pm 0,5$	$44,8 \pm 1,0$	$44,6 \pm 0,7$
MCV, фл	$53,1 \pm 0,7$	$51,2 \pm 0,6$	$53,4 \pm 0,6$	$52,4 \pm 0,4$
МСН, пг	$17,5 \pm 0,3$	$15,9 \pm 0,3^*$	$17,6 \pm 0,3$	$16,7 \pm 0,2$
МСНС, г/л	$330,0 \pm 2,6$	$311,3 \pm 2,4^*$	$329,6 \pm 2,7$	$318,6 \pm 2,2^*$
Тромбоциты, $10^9/л$	$723,7 \pm 26,9$	$803,8 \pm 31,2$	$730,7 \pm 14,0$	$764,6 \pm 31,0$
MPV, фл	$3,2 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$
Лейкоциты, $10^9/л$	$9,3 \pm 0,6$	$8,8 \pm 0,6$	$7,7 \pm 0,8$	$8,3 \pm 0,6$
Лимфоциты, %	$67,0 \pm 4,1$	$70,0 \pm 2,1$	$59,7 \pm 3,0$	$77,4 \pm 2,9$
Моноциты, %	$13,5 \pm 1,1$	$13,0 \pm 1,4$	$15,8 \pm 2,2$	$10,2 \pm 0,3$
Гранулоциты, %	$19,6 \pm 3,8$	$17,0 \pm 2,6$	$24,5 \pm 4,3$	$12,4 \pm 2,8$
Самки				
Эритроциты, $10^{12}/л$	$7,6 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,1^*$	$7,2 \pm 0,1^*$	$7,7 \pm 0,1$
Гемоглобин, г/л	$139,7 \pm 4,7$	$119,4 \pm 3,0^*$	$133,4 \pm 1,0$	$133,9 \pm 1,4$
Гематокрит, %	$41,8 \pm 1,2$	$38,8 \pm 1,0^*$	$40,1 \pm 0,4$	$42,2 \pm 0,3$
MCV, фл	$54,9 \pm 0,4$	$56,4 \pm 0,9$	$56,0 \pm 0,5$	$54,6 \pm 0,3$
МСН, пг	$18,2 \pm 0,1$	$17,4 \pm 0,4^*$	$18,7 \pm 0,2$	$17,3 \pm 0,1^*$
МСНС, г/л	$331,1 \pm 2,3$	$308,1 \pm 2,1^*$	$332,6 \pm 2,4$	$317,6 \pm 2,4^*$
Тромбоциты, $10^9/л$	$804,9 \pm 10,5$	$576,3 \pm 19,3^*$	$728,9 \pm 14,0^*$	$746,8 \pm 24,9^*$
MPV, фл	$5,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$
Лейкоциты, $10^9/л$	$10,1 \pm 1,2$	$10,2 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,8$	$9,0 \pm 0,6$
Лимфоциты, %	$63,0 \pm 5,6$	$71,2 \pm 2,3$	$71,7 \pm 3,1$	$74,4 \pm 2,2$
Моноциты, %	$13,3 \pm 1,0$	$14,3 \pm 1,1$	$15,2 \pm 1,3$	$13,0 \pm 0,6$
Гранулоциты, %	$23,7 \pm 6,0$	$14,5 \pm 2,8$	$13,1 \pm 2,4$	$12,6 \pm 1,9$
* — достоверность различий по сравнению со значениями в серии интактных животных по критерию Тьюки (ANOVA) при уровне значимости $p < 0,05$.				

Установлено, что курсовое внутривенное введение самцам крыс разрабатываемого ЛС в исследуемых дозах не оказывало негативного влияния на большинство регистрируемых показателей периферической крови экспериментальных животных.

Выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците в крови самцов крыс 1-й опытной серии в сравнении со значениями данных показателей в крови интактных животных.

У самок крыс 1 и 2-й опытных серий на 1 сут после окончания курса введения исследуемого инфузионного раствора регистрировали статистически достоверное уменьшение количества эритроцитов (на 10,5 и 5,3 % соответственно); кроме того, в 1-й опытной серии отмечалось снижение содержания гемоглобина на 14,5 % ($p < 0,05$) и уровня гематокрита — на 7,2 % ($p < 0,05$) относительно значений, полученных у интактных животных в аналогичный временной период. Также, как и у самцов, в крови самок 1 и 2-й опытных серий наблюдалось статистически достоверное уменьшение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците.

Кроме того, у самок всех опытных серий на 1-е сут после окончания курса введения исследуемого ЛС выявлено уменьшение ($p < 0,05$) количества тромбоцитов. Эти изменения хотя и носили статистически достоверный характер, не выходили на пределы физиологической нормы для данного вида животных и скорее всего, были связаны (как и для остальных количественных показателей «красной» крови самок 1-й опытной серии) с введением больших объемов разрабатываемого аминокислотного инфузионного раствора экспериментальным животным в течение 28 дней.

Значения исследуемых биохимических показателей крови крыс по сериям эксперимента представлены в таблице 3.

Таблица 3. — Биохимические показатели плазмы крови крыс при изучении субхронической токсичности разрабатываемого аминокислотного инфузионного раствора

Исследуемые показатели	Интактные животные	1-я опытная серия (50 мл/кг)	2-я опытная серия (30 мл/кг)	3-я опытная серия (20 мл/кг)
Самцы				
Общий белок, г/л	57,6±1,5	64,8±1,0*	58,3±1,3	53,5±1,6
Альбумин, г/л	31,8±0,8	32,9±0,9	28,5±1,1	27,4±1,5*
Мочевина, моль/л	5,2±0,1	6,2±0,1*	5,2±0,3	5,5±0,2
Креатинин, мкмоль/л	43,2±1,5	45,8±1,8	48,9±2,3	45,1±2,4
ЛДГ, У/л	450,0±28,5	601,0±44,7	607,4±34,9	486,0±55,0
АЛТ, У/л	87,7±3,0	97,3±2,9	82,7±4,2	97,7±4,3
АСТ, У/л	84,9±3,5	104,9±5,4*	100,7±5,1*	88,3±2,8
Глюкоза, ммоль/л	10,9±0,5	9,4±0,4*	9,2±0,5*	9,7±0,3*
Общий билирубин, мкмоль/л	63,4±4,6	55,1±4,2	63,5±5,0	61,7±2,7
Щелочная фосфатаза, У/л	735,0±42,9	856,4±49,3	652,3±47,8	858,4±45,8
Холестерин, ммоль/л	1,54±0,04	1,56±0,03	1,36±0,06*	1,31±0,05*
Самки				
Общий белок, г/л	67,4±1,8	65,1±1,4	64,6±2,2	59,8±0,6*
Альбумин, г/л	32,6±1,1	33,3±1,2	31,3±1,2	31,7±0,6
Мочевина, моль/л	5,3±0,3	6,4±0,2*	5,7±0,4	4,6±0,1*
Креатинин, мкмоль/л	49,6±1,3	51,3±1,1	42,9±5,1	43,0±1,9
ЛДГ, У/л	503,7±42,8	669,1±40,8	600,6±50,6	594,5±41,7
АЛТ, У/л	85,3±2,5	79,5±3,9	91,8±5,6	93,6±3,9
АСТ, У/л	84,9±3,2	103,0±3,6	108,1±10,0	86,5±2,5
Глюкоза, ммоль/л	10,8±0,4	10,0±0,3	9,4±0,5*	8,6±0,2*
Общий билирубин, мкмоль/л	67,7±3,5	61,8±5,5*	60,8±4,4*	41,4±3,2*
Щелочная фосфатаза, У/л	456,3±28,6	538,4±18,4	419,0±29,6	592,1±26,1*
Холестерин, ммоль/л	1,96±0,08	1,57±0,05	1,45±0,07*	1,39±0,06*

* — достоверность различий по сравнению со значениями в серии интактных животных по критерию Тьюки (ANOVA) при уровне значимости $p < 0,05$.

Были зафиксированы статистически достоверные изменения значений ряда исследуемых биохимических показателей плазмы крови крыс относительно зарегистрированных в серии интактных животных. Тем не менее, большинство из отмечавшихся колебаний не выходило за пределы диапазона, принимаемого за физиологическую норму для данного вида животных.

Что касается наблюдавшихся изменений концентрации глюкозы, то для данного показателя характерен достаточно широкий диапазон приемлемых значений. По всей видимости, в данной экспериментальной постановке зарегистрированные колебания не имели диагностической значимости.

Таким образом, анализ биохимических показателей плазмы крови крыс позволяет сделать заключение об отсутствии токсических эффектов, проявление которых могло быть обусловлено длительным введением разрабатываемого ЛС. В частности не наблюдалась азотемия, являющаяся индикатором аминокислотной токсичности.

Чрезвычайно важным в данном исследовании было изучение влияния разрабатываемого ЛС на осмоляльность плазмы животных (таблица 4), т. к. разрабатываемый инфузионный раствор является гиперосмоляльным (850–950 мОсмоль/кг в соответствии с проектом ФСП).

Таблица 4. — Ионный состав и осмоляльность плазмы крыс при изучении субхронической токсичности разрабатываемого аминокислотного инфузионного раствора

Исследуемые показатели	Интактные животные	1-я опытная серия (50 мл/кг)	2-я опытная серия (30 мл/кг)	3-я опытная серия (20 мл/кг)
Самцы				
Натрий, ммоль/л	154,9±3,3	146,1±2,7	152,2±1,9	147,4±1,2
Калий, ммоль/л	5,5±0,3	4,8±0,1	5,9±0,4	4,8±0,1
Хлор, ммоль/л	108,7±2,8	104,7±2,2	103,7±0,4	101,4±0,7*
Осмоляльность, мОсмоль/кг	309±4	286±6	286±11	299±6
Самки				
Натрий, ммоль/л	149,0±1,5	141,5±1,4*	150,6±3,9	149,3±0,8
Калий, ммоль/л	5,9±0,1	4,0±0,1*	4,7±0,3*	4,1±0,1*
Хлор, ммоль/л	102,4±1,5	98,7±0,9	106,4±2,9	101,5±0,8
Осмоляльность, мОсмоль/кг	297±7	284±7	308±8	299±4
* — достоверность различий по сравнению со значениями в серии интактных животных по критерию Тьюки (ANOVA) при уровне значимости $p < 0,05$.				

Установлено, что внутривенное введение исследуемого ЛС даже в наибольшей из изученных доз (50 мл/кг) не вызывало статистически достоверных изменений значений данного показателя у самцов и самок крыс всех опытных серий.

Зарегистрированные колебания значений содержания ионов натрия и калия в плазме крыс опытных серий находились в пределах физиологической нормы для данного вида животных (139–155 и 4,0–5,5 ммоль/л соответственно). Концентрация ионов хлора у крыс обоего пола не претерпевала существенных изменений при введении разрабатываемого ЛС во всем диапазоне доз и находилась в пределах значений условной нормы.

Результаты изучения показателей, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс по сериям эксперимента, представлены в таблице 5.

Курсовое введение разрабатываемого ЛС самцам крыс в различных дозах не оказывало влияния на регистрируемые показатели, однако было установлено, что у самок 1 и 2-й опытной серий происходило статистически достоверное снижение минутного объема крови по сравнению со значениями, полученными у интактных животных, на фоне уменьшения частоты сердечных сокращений.

В образцах мочи крыс всех опытных серий отсутствовали эритроциты, уробилиноген, билирубин, кетоны, глюкоза, белок. Не было выявлено существенных отклонений показателей pH и плотности мочи у животных опытных серий обоего пола от физиологической нормы, а также по сравнению со значениями, полученными у интактных животных.

Внутривенное введение исследуемого ЛС в течение 28 сут не приводило к статистически достоверному снижению выведения ФК у самок и самцов крыс и задержке БСФ в сосудистом русле. Значения коэффициента ретенции БСФ во всех сериях эксперимента были сопоставимы, отражая эффективную экскрецию красителя гепатоцитами, что свидетельствовало об отсутствии нарушений поглотительно-экскреторной функции печени.

Таблица 5. — Значения показателей, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс при изучении субхронической токсичности разрабатываемого аминокислотного инфузионного раствора

Серии эксперимента	ЧДД (кол-во дых. движений/мин)	ЧСС, уд./мин	УОК, мл	МОК, мл/мин	SpO ₂ , %
Самцы					
Интактные животные	75,11±1,27	391,20±18,84	0,35±0,03	138,60±16,13	72,18±4,60
1 опытная (доза 50 мл/кг)	74,31±3,71	402,00±40,77	0,26±0,02	106,10±12,38	67,81±3,97
2 опытная (доза 30 мл/кг)	75,70±3,14	395,50±31,66	0,33±0,05	128,40±20,18	70,94±6,79
Самки					
Интактные животные	78,76±8,34	455,70±33,10	0,30±0,04	131,9±19,93	79,20±7,65
1 опытная (доза 50 мл/кг)	74,06±5,65	334,80±26,10*	0,20±0,03	70,03±5,68*	69,11±6,54
2 опытная (доза 30 мл/кг)	73,31±6,54	360,00±11,14*	0,20±0,04	73,32±14,06*	71,31±10,53
* — достоверность различий по сравнению со значениями в серии интактных животных по критерию Тьюки (ANOVA) при уровне значимости p<0,05					

По результатам макроскопического исследования изучаемых органов (тимус, сердце, легкие, печень, селезенка, почки, желудок, надпочечники, головной мозг) существенных различий между опытными сериями не установлено. Внутривенное курсовое введение разрабатываемого ЛС во всем диапазоне используемых доз не вызвало статистически значимых изменений весовых коэффициентов основных органов жизнеобеспечения самцов и самок крыс по сравнению со значениями соответствующих показателей в серии интактных животных.

Заключение. В результате исследований, проведенных в строгом соответствии с нормативными требованиями, установлено отсутствие у разрабатываемого отечественного инфузионного раствора на основе аминокислот токсических свойств в условиях однократного и курсового введения, что позволяет рассматривать его в качестве потенциальной альтернативы используемым в настоящее время зарубежным ЛС для аминокислотного парентерального клинического питания.

Литература

1. Unger, N. Stability and assessment of amino acids in parenteral nutrition solutions / N. Unger, U. Holzgrabe // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2018. — Vol. 147. — P. 125–139.
2. Hoffer, L. J. Appropriate protein provision in critical illness: A systematic and narrative review / L. J. Hoffer, B. R. Bistrian // Am. J. Clin. Nutr. — 2012. — Vol. 96, № 3. — P. 591–600.
3. Hoffer, L. J. Protein requirement in critical illness / L. J. Hoffer // Appl. Physiol. Nutr. Metab. — 2016. — Vol. 41, № 5. — P. 573–576.
4. Попова, Т. С. Парентеральное питание: общие принципы и новые подходы / Т. С. Попова // Consilium medicum. — 2007. — № 7. — С. 86–91.
5. Wolfe, R. R. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients / R. R. Wolfe [et al.] // Crit. Care. — 2014. — Vol. 18, № 36. — P. 591.
6. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 (02040). — Введ. 28.03.2008. — Минск : М-во здравоохранения Республики Беларусь, 2008. — 35 с.
7. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов. — М. : Гриф и К^о, 2012. — 944 с.

THE STUDY OF GENERAL TOXIC PROPERTIES OF THE NEW DOMESTIC INFUSION AMINO ACID SOLUTION FOR PARENTERAL NUTRITION AT A SINGLE AND COURSE ADMINISTRATION

Ivanov D. S., Andreev S. V., Gapanovich V. N., Berdina E. L., Pavlenko V. S., Elina T. S.

Republican Unitary Enterprise "Scientific and Practical Center LOTIOS", Minsk, Republic of Belarus

Currently, in medical practice parenteral nutrition is actively used as a basis for providing the patient with nutrients, including amino acids. Until recently, medicines of this group have not been produced in the Republic of Belarus, and therefore the significant needs of domestic health care were met only through import purchases. As part of the State Program for the Development of the Pharmaceutical Industry of the Republic of Belarus for 2016–2020, domestic scientists are developing an innovative drug — an infusion solution, which includes 16 essential and non-essential amino acids, as well as the original composition of ions.

Keywords: parenteral nutrition, amino acids, preclinical studies, LD₅₀, acute toxicity, subchronic toxicity.

Поступила 10.07.2018

МАРКЕРЫ РИСКА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ВОЗРАСТНОМ И ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ

Полякова Е. О., Горбач Т. Л., Козловская А. И.

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

Реферат. Обследование пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (далее — ИБС) различных клинических форм, позволило более полно изучить психологические факторы, феномены и механизмы, действующие на различных уровнях психического реагирования в гендерной и возрастной области, что позволит оптимизировать процесс комплексного лечения. Тем не менее, тревога и депрессия имеют недостаточную выявляемость врачами терапевтами, что подтверждает актуальность исследования.

Ключевые слова: тревога, депрессия, болезни системы кровообращения.

Введение. На сегодняшний день очевиден рост уровня ишемической болезни сердца в структуре болезней системы кровообращения. Несмотря на многочисленные исследования по патогенному воздействию заболевания на психическую сферу человека и причинно-следственные отношения между соматическими и психическими аспектами ИБС, очевидна необходимость уточнения ряда нерешенных вопросов о половозрастных различиях психологических факторов риска, провоцирующих развитие и течение ИБС.

Цель работы — изучение психологических и поведенческих факторов, обнаруживающих связь с возникновением и течением ИБС в половозрастном аспекте.

Материалы и методы. На стационарном этапе при включении в исследование учитывались жалобы пациента, следовал сбор анамнеза, объективное исследование. Верификация соматического диагноза и формирование представления об объективном состоянии пациентов выполнена с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов, клинической беседы, эмпирических методов с использованием следующих методов: тест «Перцептивная оценка типа стрессоустойчивости» [1], шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера — Ханина; госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS; опросника депрессии Бека [2]. Верификация клинического диагноза проводилась в соответствии с диагностическими критериями и критериями риска в Республике Беларусь [3]. Первым этапом обследования являлось изучение истории болезни пациента с целью выяснения клинического диагноза, особенностей и длительности течения заболевания, сопутствующих заболеваний, анамнестических данных. Применялись стандартные методы вариационной статистики с определением достоверности различий ($p < 0,05$) с помощью пакета «Statistica 6.0». Первичная обработка и качественный анализ эмпирических данных осуществлялись посредством использования методов элементарной математической статистики: в каждой группе испытуемых по каждой из диагностических шкал непроективных методик подсчитывались средние значения показателей. Для выбора адекватных методов при последующем анализе эмпирических данных была проведена проверка нормальности количественных шкал. При этом сравнивались три меры центральной тенденции: средняя арифметическая (M), медиана (Me) и мода (Mo) и критерии проверки нормальности: критерий Колмогорова–Смирнова (K-S) и Лиллифорса (Lilliefors) При проведении дифференциально-психологического анализа количественных переменных использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни, который применялся для выявления различий между двумя группами у переменных без нормальности распределения. Использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs), который был применен для оценки связей между следующими количественными переменными: стрессоустойчивостью, реактивной тревожностью, личностной тревожностью, госпитальной тревожностью, госпитальной депрессией [4, 5].

Результаты и их обсуждение. В исследовании приняло участие 59 человек, у которых в анамнезе имелась ИБС (стенокардия напряжения (СН), функциональный класс (ФК) 1–2 (клинически), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), атеросклеротический кардиосклероз, суправентрикулярные нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1–2Б стадии во время компенсации). Возраст участников составил от 60 до 75 лет, пациенты были разделены на группы в зависимости от гендерного аспекта и клинической формы ИБС. Согласно данным, в общей выборке и соответственно по группам: средний возраст всех участвующих в скрининге составил $67,2 \pm 3,7$ года ($p > 0,05$); в группах достоверных различий ($p > 0,05$) в числе пациентов нет; достоверных различий ($p > 0,05$) в возрасте всех обследованных женщин ($67,2 \pm 4,3$ лет) и мужчин ($68,1 \pm 3,5$ лет) не было.

Таким образом, в 1-ю группу вошли 29 мужчин, во 2-ю группу — 30 женщин. Из всех пациентов мужского пола: 10 имели диагноз СН, 4 перенесли в прошлом ИМ, 12 имели нарушения ритма, у всех пациентов присутствовали атеросклеротический кардиосклероз и артериальная гипертензия 1–2 стадии. В группе женщин: 15 имели диагноз СН, 5 перенесли ИМ, 7 имели нарушения ритма, у всех пациентов присутствовали атеросклеротический кардиосклероз и артериальная гипертензия 1–2 стадии. При статистической достоверности различий ($p < 0,0001$) в группах не отмечено.

Далее представлена общая характеристика выборки исследования: достоверных различий ($p > 0,05$) в образовательном уровне в группах не было. То же наблюдается и при наличии жилищных условий пациентов: достоверных различий ($p > 0,05$) не было. Группы имели различия, носящие статистически достоверный характер, по семейному фактору. Число не состоящих в браке мужчин было больше по сравнению с группой женщин. Эти различия имели статистически достоверный характер ($p < 0,05$). Мужчины имели детей достоверно реже по сравнению с женщинами ($p < 0,05$). Материальное положение: женщин, имеющих высокий материальный статус, меньше по сравнению с группой мужчин. Эти различия имели статистически достоверный характер и по низкому и среднему статусам ($p < 0,05$).

Далее изучались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: наследственность, перенесенные и сопутствующие заболевания, стрессы и эмоциональные нагрузки, вредные привычки. При статистической достоверности различий ($p < 0,05$) по общей выборке: установлена достоверно более высокая степень стрессовой нагрузки, в группе женщин она составляла 80,4 % против 46,9 % в группе мужчин ($p < 0,05$); установлен достоверно высокий факт вредных привычек: 51,6 % в группе женщин против 67,3 % у мужчин ($p < 0,05$); установлено достоверное преобладание наследственной предрасположенности в группе женщин (40,2 %) по сравнению с группой мужчин (26,8 %) ($p < 0,05$).

По данным анализа прослежена осведомленность пациентов общей выборки о некоторых биологических параметрах (артериальное давление, общий холестерин, глюкоза). При этом при достоверных различиях выявлены закономерности и факторы риска, принимающие весомое участие в динамике ИБС как по гендерному фактору ($p < 0,05$), так и среди группы ($p < 0,05$). При анализе полученных результатов не выявлено существенных различий ($p > 0,05$) осведомленности пациентов в сравниваемых группах об уровне артериального давления. В то же время частота осведомленности об уровне холестерина и глюкозы крови достоверно различалась в 2–3 раза ($p < 0,05$). Выявленные закономерности аналогичны как среди опрошенных мужчин, так и среди женщин общей выборки ($p < 0,05$).

При анализе полученных результатов в общей выборке выявлено, что о факторах риска своего заболевания знали 59,6 % пациентов. В то же время, очевидно, что в: гендерном аспекте группы имеют различия о факторах риска и профилактике своего заболевания знали 65,3 % женщин и 49,8 % мужчин ($p < 0,05$); знали, но не верили: мужчин — 20,7 % и 27,4 % женщин ($p > 0,05$); верили, но не соблюдали рекомендации: 28,1 % мужчин и 38,3 % женщин ($p < 0,05$); не знали и не верят в эффективность соблюдения рекомендаций: 90,1 % мужчин и 32,3 % женщин ($p < 0,05$).

Следующим этапом обследования являлась оценка исходного уровня социально-психического стресса и особенности эмоционального реагирования пациентов на болезнь и на свое состояние. Особенности психодиагностического исследования определялись условиями его проведения, характерными для стационарного режима. Исследование осуществлялось в первый или второй день поступления пациента в стационар; использовались следующие методики: оценка личностной и ситуативной тревожности, определение уровня депрессии и устойчивость пациента к стрессу. Задача оценки эмоционального реагирования как предположительно влияющего на отношение к своей болезни реализовывалась в первые два дня поступления пациента в стационар. Выбор указанного периода обусловлен тем, что у пациента в данный период можно наблюдать всю гамму эмоциональных проявлений. Во-первых, он оторван от привычного окружения и остается как бы один на один с болезнью. Во-вторых, прошло время паники, и пациент с большей достоверностью может рассказать о своих чувствах. В-третьих, это период, когда перед ним стоит не легкая задача пройти весь объем лечения.

Первичная обработка и качественный анализ эмпирических данных осуществлялись посредством использования методов элементарной математической статистики: в каждой группе испытуемых по каждой из диагностических шкал непроективных методик подсчитывались средние значения показателей [4, 5].

При сравнительном анализе значений теста «Оценка типа стрессоустойчивости» по гендерному фактору выявлены достоверно более высокие значения ($U = 125,5$; $p = 0,0439$) в группе женщин, что указывает на их меньшую стрессоустойчивость. Для более углубленного изучения данной психологической характеристики был проведен анализ различий по типам стрессоустойчивости. В группе женщин тип А встречается в 20 %, в то время как данная характеристика в группе мужчин вообще не отмечалась. Это различие по гендерному фактору является достоверным ($\lambda^2 = 7,56$; $p = 0,0228$). Кроме того, отмечается достоверно более низкая частота в указанной группе склонности к типу Б. Таким образом, по данным теста «Перцептивная оценка типа стрессоустойчивости» по гендерному фактору можно сказать, что в группе женщин лица с низкой стрессоустойчивостью (чистый тип А) встречаются в 20 %, тогда как в группе мужчин такой тип стрессоустойчивости не встречается; в группе женщин лица со склонностью к типу А встречаются в 60 % случаев, тогда как в группе мужчин — в 55 %; лица со склонностью к типу Б (высокая стрессоустойчивость) встречаются в группе женщин всего в 20 %, тогда как в группе мужчин — в 45 %. Таким образом, обнаружены достоверные различия по гендерному фактору. Психика больных женщин характеризуется

достоверно более низкими значениями по стрессоустойчивости и более высокими количественными значениями со склонностью к типу А. Люди такого типа характеризуются стремлением к конкуренции, достижению цели, обычно бывают не удовлетворены собой и обстоятельствами и начинают рваться к новой цели. Часто они проявляют агрессивность, нетерпеливость, гиперактивность, у них быстрая речь, постоянное напряжение лицевой мускулатуры. Мужчин в данной выборке можно назвать стрессоустойчивыми.

В результате интерпретации данных по шкале самооценки уровня тревожности Спилбергера — Ханина: достоверных различий по шкалам тревожности по гендерному фактору не выявлено. Этот результат подтверждается и процентным анализом частоты уровней тревожности, достоверных различий в уровнях проявления реактивной и личностной тревожности в данной выборке по гендерному фактору не выявлено.

При сравнительном анализе значений показателей шкал теста «Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)» достоверных различий в этих показателях по гендерному фактору выявлено не было. Однако результаты анализа по уровням госпитальной тревожности позволили выявить достоверно большую частоту субклинического уровня тревожности, равную 45 % в группе женщин, по сравнению с 15 % в группе мужчин. Возрастные особенности распространенности субклинической формы тревоги среди мужчин и женщин имеют ряд специфических особенностей. Так, распространенность субклинической формы тревоги у мужчин с учетом возрастных градаций имеет значимые статистические различия, связанные с динамическим спадом, достигая минимума в возрастной группе 67 лет и старше. В то же время распространенность клинической формы тревоги у мужчин имеет четко выраженные особенности, связанные с динамическим ростом, достигая максимума в возрастной группе 67 лет и старше. Отмеченное указывает, что клиническая форма тревоги является характерным патогенетическим признаком ИБС, тогда как субклиническая форма характерна лишь для возрастной группы 67 лет и старше. Данные указывают, что среди женщин и субклиническая и клиническая формы тревоги имеют четко выраженные особенности, связанные с динамическим ростом, достигая максимума в возрастной группе 67 лет и старше. Можно считать, что тревога у женщин является составляющей частью синдрома ИБС.

Рассматривая возрастные особенности распространенности субклинической формы депрессии по итогам исследования, можно отметить, что среди мужчин субклинические формы имеют статистически значимые различия в возрастных группах, причем и у мужчин резкий подъем доли лиц с депрессией приходится на возрастную группу 64–66 лет. В женской группе данные указывают, что и субклиническая и клиническая формы депрессии имеют четко выраженные особенности, связанные с динамическим ростом, достигая максимума в возрастной группе 67 лет и старше. Рассматривая возрастные особенности распространенности субклинической формы депрессии по итогам исследования, можно отметить, что среди женщин формы имеют статистически значимые различия в возрастных группах, причем и у женщин резкий подъем доли лиц с депрессией приходится на возрастную группу 67 лет и старше.

Далее были проанализированы некоторые причины развития депрессии в общей выборке. Для этого использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), который был применен для оценки связей между следующими количественными переменными: стрессоустойчивостью, реактивной тревожностью, личностной тревожностью, госпитальной тревожностью, госпитальной депрессией, т. е. согласно системно-структурному принципу психологических исследований изменение взаимосвязей между психологическими показателями может предшествовать изменениям отдельных переменных.

Результаты корреляционного анализа, проведенного в группе мужчин, показывают, что в этой группе существует единственная достоверная корреляционная связь между личностной и госпитальной тревожностью ($r_s = 0,65$; $p = 0,0021$).

А в результате корреляционного анализа, проведенного в группе женщин, выявлено наличие еще пяти корреляционных связей: между реактивной и личностной тревожностью ($r_s = 0,57$; $p = 0,0086$); реактивной и госпитальной тревожностью ($r_s = 0,57$; $p = 0,0086$); реактивной тревожностью и госпитальной депрессией ($r_s = 0,60$; $p = 0,0050$); личностной тревожностью и госпитальной депрессией ($r_s = 0,61$; $p = 0,0040$); госпитальной тревожностью и депрессией ($r_s = 0,67$; $p = 0,0012$).

Заключение.

• Тревога и депрессия имеют значительную распространенность у пациентов с АГ и ИБС, являясь одной из форм дезадаптивного поведения. В группе мужчин существует достоверная корреляционная связь между личностной и госпитальной тревожностью ($r_s = 0,65$; $p = 0,0021$). В группе женщин выявлены корреляционные связи между: реактивной и личностной тревожностью ($r_s = 0,57$; $p = 0,0086$); реактивной и госпитальной тревожностью ($r_s = 0,57$; $p = 0,0086$); реактивной тревожностью и госпитальной депрессией ($r_s = 0,60$; $p = 0,0050$); личностной тревожностью и госпитальной депрессией ($r_s = 0,61$; $p = 0,0040$); госпитальной тревожностью и депрессией ($r_s = 0,67$; $p = 0,0012$). Усиление структуры функциональных связей между исследованными показателями может быть объяснено повышением воздействия на психику заболевания, которое существенно изменяет социальные возможности этой категории лиц.

• Установлено, что немаловажное значение в плане развития тревожно-депрессивных расстройств в общей выборке имеют ($p < 0,05$): тяжелые болезни родных (мужчины — 55 %, женщины — 52 %), особенно онкологические заболевания, а также смерть близких (мужчины — 57 %, женщины — 44 %) и одиночество (мужчины — 44 %, женщины — 40 %).

• Установлено, что факторами риска, которые обуславливают развитие и течение ИБС в выборке, являются ($p < 0,05$): низкий уровень доходов (мужчины — 55 %, женщины — 65 %); низкий уровень поддержки в семье (мужчины — 60 %, женщины — 56 %); социальная изоляция (55 % — мужчины, 44 % — женщины); низкая физическая активность (мужчины — 44 %, женщины — 40 %).

Подводя итоги анализа результатов проведенного исследования, можно отметить, что психика больных женщин характеризуется достоверно более высокими количественными значениями теста «Оценка типа стрессоустойчивости» с увеличением частоты реагирования на стресс по типу А (различие по гендерному фактору является достоверным ($\lambda_2 = 7,56$; $p = 0,0228$) и более частым развитием субклинической формы госпитальной тревожности (45 % в группе женщин против 15 % в группе мужчин, $p < 0,05$).

Литература

1. Фетискин, Н. П. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп / Н. П. Фетискин, В. В. Козлов, Г. М. Мануйлов. — М.: Изд-во Ин-та психотерапии, 2002. — С. 248–249.
2. Малкина-Пых, И. Г. Психосоматика: Новейший справочник / И. Г. Малкина-Пых. — М.: ЭКСМО; СПб., 2003. — С. 55–58, 96–98.
3. Об утверждении некоторых клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 6 июня 2017 г. № 59.
4. Lilliefors, H. On the Kolmogorov–Smirnov test for normality with mean and variance unknown / H. Lilliefors // J. Am. Stat. Ass. — 1967. — Vol. 62, № 318. — P. 399–402.
5. Лемешко Б. Ю. Модели распределений статистик непараметрических критериев согласия при проверке сложных гипотез с использованием оценок максимального правдоподобия. Ч. I / Б. Ю. Лемешко, С. Б. Лемешко // Измерительная техника. — 2009. — № 6. — С. 3–11.

RISK MARKERS THAT DETERMINE THE DEVELOPMENT AND COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN THE AGE AND GENDER ASPECT

Polyakova E. O., Gorbach T. L., Kozlovskaya A. I.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

A study of patients suffering from ischemic heart disease (IHD) of various clinical forms allowed to more fully study the psychological factors, phenomena and mechanisms acting on different levels of mental response in the gender and age areas, which will optimize the process of complex treatment. Nevertheless, anxiety and depression are insufficiently detectable by general practitioners, which confirms the relevance of the study.

Keywords: anxiety, depression, circulatory system diseases (CSD).

Поступила 31.07.2018

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОМИЦЕТОВ В СОСКОБАХ КОЖИ

Руденкова Т. В., Костюк С. А., Шиманская И. Г., Милькото Н. А.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Разработан метод, позволяющий проводить выявление ДНК *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia sympodialis* в соскобах с пораженной кожи пациентов с atopическим дерматитом и экземой с использованием ПЦР в режиме реального времени. Применение разработанного метода позволит объективно оценивать структуру микробного пейзажа в очагах поражений у пациентов с atopическим дерматитом и экземой.

Ключевые слова: ПЦР, *Candida*, *Epidermophyton*, *Malassezia*, *Trichophyton*, atopический дерматит, экзема.

Введение. Atopический дерматит (далее — АД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее чаще в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к другим atopическим, чаще респираторным заболеваниям, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к специфическим (аллергенным), так и неспецифическим раздражителям [1].

Микробный пейзаж кожи у пациентов с АД существенно отличается от микрофлоры здоровых людей. У здоровых людей количество и видовой состав микроорганизмов аутофлоры относительно постоянны. Даже небольшие отклонения в состоянии здоровья изменяют это равновесие вследствие угнетения защитных факторов. При этом количество микроорганизмов увеличивается, а состав флоры изменяется. Эти изменения могут происходить даже при отсутствии клинических признаков поражения кожи [1, 2].

Пациенты с АД подвержены развитию инфекционных поражений кожных покровов (контагиозный моллюск, герпесвирусная инфекция, грибковые поражения). Доказана высокая частота выявления на коже пациентов с АД грибов родов *Malassezia* и *Candida*. При этом у пациентов с АД данные микроорганизмы выступают в роли источника постоянной антигенной стимуляции, что усугубляет течение заболевания [2–4].

Для изучения влияния дерматофитов, дрожжеподобных грибов, маласейзий на течение АД, установления возможной ассоциации между клиническими характеристиками заболевания и составом микрофлоры кожных покровов пациентов необходимо разработать точный и быстрый метод идентификации данных микроорганизмов.

Цель работы — разработка метода выявления ДНК дерматофитов, дрожжеподобных грибов, маласейзий в соскобах кожи с использованием метода ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Материалы и методы. Объектами исследования явились пациенты 3-х групп, которые были сформированы в соответствии с нозологическими формами заболеваний: 1-я группа — пациенты с дерматитом (n = 18); 2-я группа — пациенты с экземой (n = 15). В 3-ю группу (группа контроля) были включены практически здоровые лица (n = 10).

В качестве биологического материала использовали соскобы поверхностного эпителия с пораженных участков кожи пациентов. Для получения соскобов использовали ложку Фолькмана. Полученный материал помещали в пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл, содержащую 200 мкл транспортной среды («ВекторБест», РФ). Пробирки замораживали и оставляли для хранения при температуре -18 °С.

В ходе оптимизации метода выделения микробной ДНК из соскобов с пораженных участков кожи пациентов с АД и экземой были использованы наборы для выделения нуклеиновых кислот «Проба-НК» («ДНК-технология», РФ), «Экстракция-100» («ВекторБест», РФ), «ДНК-сорб-В» («АмплиСенс», РФ) и метод классической фенол-хлороформной экстракции.

Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo Scientific, США), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм ($A_{260/280}$).

Выбор последовательности праймеров для идентификации дерматофитов, дрожжеподобных грибов, маласейзий был проведен с использованием программного обеспечения Vector NTI (Ivitrogen).

Полученную ДНК использовали для постановки TaqMan ПЦР-РВ с применением Quick-Load Taq 2X Master Mix (Праймтех, РФ) и специально подобранных пар праймеров для каждого микроорганизма. В качестве внутреннего контроля использовали house-keeping ген человека (GAPDH — glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase). Амплификацию проводили на термоциклере «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистической программы SPSS, версия 15.

Результаты и их обсуждение. После выделения ДНК из образцов биологического материала с использованием различных наборов реагентов было проведено сравнение значений показателя $A_{260/280}$. Метод выделения с помощью фенол-хлороформной экстракции был взят в качестве референсного. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Значения $A_{260/280}$, полученные при использовании различных наборов реагентов (Me (Q_{25}/Q_{75}))

Название набора	$A_{260/280}$
«Проба-НК»	1,57 (1,51/1,66)
«Экстракция-100»	1,71 (1,68/1,78)
«ДНК-сорб-В»	1,34 (1,13/1,61)
Метод классической фенол-хлороформной экстракции	1,74 (1,71/1,79)

Для чистого препарата ДНК с отсутствием примесей белка и других ингибиторов значение $A_{260/280}$ составляет 1,8. Достоверно более высокие значения $A_{260/280}$, близкие к показателям референсного метода (метод фенол-хлороформной экстракции), были установлены при использовании набора реагентов «Экстракция-100» (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$).

После анализа полученных данных был сделан вывод, что для дальнейших исследований по молекулярно-генетической идентификации микробного пейзажа пораженных участков кожи пациентов с атопическим дерматитом и экземой оптимальным является использование набора реагентов «Экстракция-100» («ВекторБест», РФ).

На следующем этапе с использованием программного обеспечения Vector NTI и базы данных нуклеотидных последовательностей NCBI BLAST были подобраны пары праймеров (прямой (forward) и обратный (reverse)) и зонды (probe) для выявления методом ПЦР-РВ микроорганизмов: *Candida albicans* (*C. albicans*), *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Epidermophyton floccosum* (*E. floccosum*), *Malassezia furfur* (*M. furfur*), *Malassezia restricta* (*M. restricta*), *Malassezia obtusa* (*M. obtusa*), *Malassezia globosa* (*M. globosa*), *Malassezia sympodialis* (*M. sympodialis*), *Malassezia pachydermatis* (*M. pachydermatis*), *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton interdigitale* (*T. interdigitale*).

Подобранные последовательности праймеров и зондов представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Последовательности праймеров и зондов для идентификации дерматофитов, дрожжеподобных грибов, маласезий

Название микроорганизма	Последовательность праймера
<i>C. albicans</i> 1-forward	CTGTTTGAGCGTCGTTTCTCCCT
<i>C. albicans</i> 1-reverse	AAAGCGATCCCGCCTTACCA
<i>C. albicans</i> 1-probe	AACCGCTGGGTTTGGTGTTGAG
<i>C. albicans</i> 2-forward	CATGCCTGTTTGAGCGTCGTTT
<i>C. albicans</i> 2-reverse	CGCCTTACCACTACCGTCTTTCAA
<i>C. albicans</i> 2-probe	AACCGCTGGGTTTGGTGTTGAG
<i>C. glabrata</i> -forward	TAGCCGGTCTGCTACGTTTATTCG
<i>C. glabrata</i> -reverse	CCCGGTGTTTCACAGAACAAAGGT
<i>C. glabrata</i> -probe	CTGTGATTTGTCTAGTGTAACCTC
<i>C. parapsilosis</i> -forward	TATGGGGCCTGCCAGAGATTAAC
<i>C. parapsilosis</i> -reverse	GCGAGAACCAAGAGATCCGTTGTT
<i>C. parapsilosis</i> -probe	GTCAACCGATTATTTAATAGTCA
<i>E. floccosum</i> -forward	ATGATCACTCCCAAGTTGCCGTTG
<i>E. floccosum</i> -reverse	GCCGCTGACTATATTGAAAGCACG
<i>E. floccosum</i> -probe	GTGATCTACGCTTGGGCCAGAT
<i>M. furfur</i> -forward	GGATCATTAGTGAAAGCAAGGGCC
<i>M. furfur</i> -reverse	GCACACGGGTTTGTGGATATTGTG
<i>M. furfur</i> -probe	TACGGACGGCGCTACTCGCGTA
<i>T. interdigitale</i> -forward	CCGACTTATGCCACCTTCGAGTT
<i>T. interdigitale</i> -reverse	CCGACTTATGCCACCTTCGAGTT
<i>T. interdigitale</i> -probe	TGACTAAGTCCGCGTTTGTCTGTGTC
<i>M. restricta</i> -forward	AACCCGTGTGCACTGTCTTGGA
<i>M. restricta</i> -reverse	GGTCCAACCAAGTTCCACGTTTCAT
<i>M. restricta</i> -probe	GAGAAAGGCTTCAGAGAAGT
<i>M. globosa</i> -forward	TTAGTGAAGATTCAAGGGCCAGCC
<i>M. globosa</i> -reverse	TCCTACAACCTGTGCACACGGGTT
<i>M. globosa</i> -probe	ATACAGACGTACAATAAGTGT
<i>M. sympodialis</i> -forward	CATTAGTGAAAGTTTCGGGCCTGC
<i>M. sympodialis</i> -reverse	TTCGTCATCACAGTGACAGGG
<i>M. sympodialis</i> -probe	GCAAACACGTCTCTGGCGCCCAT
<i>M. pachydermatis</i> -forward	CCGTGTGCACTTGTGTTGCTTTG
<i>M. pachydermatis</i> -reverse	CCAGTGACGGTCCAACGTTTACAA
<i>M. pachydermatis</i> -probe	TGTATGGGCGAGCGCACGCATTC

Продолжение таблицы 2

Название микроорганизма	Последовательность праймера
<i>T. rubrum</i> 1-forward	AGCCCACTTTCGACTGGACCCATA
<i>T. rubrum</i> 1-reverse	GGTCTGTTCAAGCGATTTGCA
<i>T. rubrum</i> 1-probe	ACAAAATTTGTGCAAGCCCAGTG
<i>T. rubrum</i> 2-forward	AAGCAGATCACTCCTCAAATGGCC
<i>T. rubrum</i> 2-reverse	GGGTGCGGGCGTAATCATTACTCAA
<i>T. rubrum</i> 2-probe	CTTACAATCTTTAGGAACATCTC
<i>M. obtusa</i> -forward	TCAATTAGTGAAAGCAAGGGCCTGC
<i>M. obtusa</i> -reverse	GCACACGGGTTTGTGGATATTGGT
<i>M. obtusa</i> -probe	TGCCATACGGACGGCGCGTACTC

Для *C. albicans* и *T. rubrum* были выбраны по две пары праймеров и зондов с целью найти оптимальные последовательности для достижения наилучшего результата при амплификации.

В качестве флуоресцентной метки для зондов при идентификации дерматофитов, дрожжеподобных грибов, маласейзий с применением TaqMan ПЦР-РВ использовали флуорофор FAM, в качестве гасителя — BHQ1. Детекцию проводили по каналу «Green».

Для выбора гена, который будет использоваться в качестве внутреннего контроля, провели количественный анализ и расчет коэффициента вариации для house-keeping генов человека: *NAGK*, *GAPDH*, *HGUS*, β -актин. House-keeping гены человека присутствуют во всех клетках. Использование данных генов в качестве внутреннего контроля позволяет судить как о правильности проведения всех этапов ПЦР, так и о наличии в пробе клеток человека, т. е. о качестве взятия биологического материала.

Для оценки концентрации house-keeping генов человека использовали плазмидный стандарт, а затем рассчитывали коэффициент вариации (CV) исходя из полученных концентраций house-keeping генов [5].

Амплификацию всех проб проводили в дублях, для расчета коэффициента вариации использовали средние значения концентраций, полученные в ходе исследования.

В результате анализа полученных данных в качестве внутреннего контроля был выбран ген человека *GAPDH*, т. к. именно для него было установлено самое низкое значение коэффициента вариации — 4,2 %. Для генов *NAGK*, *HGUS* и β -актин рассчитанные значения коэффициентов вариации находились на уровне 7,6, 11,2 и 9,1 % соответственно.

Для амплификации гена *GAPDH* использовали: *GAPDH*-forward — GCCATCAATGACCCCTTCAT, *GAPDH*-reverse — GCCGTGGAATTTGCCGT; *GAPDH*-probe — CTCAACTACATGGTCTACATGTTCCA GTATGATTTCCA [6]. В качестве метки для зонда использовали флуорофор JOE, в качестве гасителя — BHQ2. Детекцию данного гена проводили по каналу «Yellow».

В ходе оптимизации состава амплификационной смеси были протестированы различные объемы внесения праймеров (от 1 до 2 мкл), ДНК (от 3 до 10 мкл) и воды.

По результатам исследований был выбран оптимальный состав амплификационной смеси, в который были включены: 15,0 мкл 2X Quick-Load Taq Master Mix; 1,5 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямого и обратного) и зонда для идентификации исследуемого микроорганизма; 1,1 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямого и обратного) и зонда для гена *GAPDH*; 4,5 мкл воды и 8 мкл ДНК.

При оптимизации программы амплификации варьировали длительность горячего старта (от 5 до 15 мин); длительность этапа денатурации (от 10 до 20 с); длительность (от 30 до 60 с) и температура (от 58 до 63 °С) этапа отжига; количество циклов амплификации (от 35 до 50). По результатам проведенных исследований был выбран оптимальный вариант программы амплификации: 1 цикл — 95 °С, 5 мин; 45 циклов — 95 °С; 20 с, 60 °С, 40 с.

Для анализа возможности использования подобранных праймеров и зондов, оптимизированного состава амплификационной смеси и программы амплификации при идентификации дерматофитов, дрожжеподобных грибов, маласейзий проводили ПЦР-РВ. Пробы ставили в дублях. Результаты, полученные в ходе выполнения данного этапа, представлены в таблице 3.

Результат выявления микроорганизма считался положительным при условии, что по каналу «Yellow» для гена *GAPDH* значение порогового цикла находилось в пределах 20–36, а по каналу «Green» значение порогового цикла для специфического участка гена идентифицируемого микроорганизма находилось в пределах 20–40.

Таблица 3. — Результаты выявления дерматофитов, дрожжеподобных грибов, маласейзий в биологическом материале обследованных групп пациентов

Название микроорганизма	Частота выявления, % (n)		
	группа 1 (n = 18)	группа 2 (n = 15)	группа 3 (n = 10)
<i>C. albicans</i> 1	55,56 (10)	66,67 (10)	50,0 (5)
<i>C. albicans</i> 2	55,56 (10)	66,67 (10)	50,0 (5)
<i>C. glabrata</i>	38,89 (7)	33,33 (5)	20,0 (2)
<i>C. parapsilosis</i>	16,67 (3)	20,0 (3)	0
<i>E. floccosum</i>	0	0	0
<i>M. furfur</i>	33,33 (6)	40,0 (6)	30,0 (3)
<i>M. restricta</i>	0	0	0
<i>M. obtusa</i>	0	0	0
<i>M. globosa</i>	22,22 (4)	26,66 (4)	20,0 (2)
<i>M. sympodialis</i>	44,44 (8)	46,67 (7)	10,0 (1)
<i>M. pachydermatis</i>	0	0	0
<i>T. rubrum</i> 1	0	0	0
<i>T. rubrum</i> 2	0	0	0
<i>T. interdigitale</i>	0	0	0

Результат выявления микроорганизма считался отрицательным при условии, что по каналу «Yellow» для гена GAPDH значение порогового цикла находилось в пределах 20–36, а по каналу «Green» значение порогового цикла для специфического участка гена идентифицируемого микроорганизма находилось в пределах 0–19 или 41–45.

Если по каналу «Yellow» для гена GAPDH значение порогового цикла не определялось, образец подвергался повторному анализу начиная с этапа выделения ДНК.

В ходе проведения исследований в биологическом материале пациентов была выявлена (хотя бы в одном из образцов) ДНК следующих микроорганизмов: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*.

ДНК *M. restricta*, *E. floccosum*, *M. obtusa*, *M. pachydermatis*, *T. interdigitale*, *T. rubrum* не была выявлена ни в одном из образцов, что может являться следствием либо отсутствия данных возбудителей в биологическом материале обследованных пациентов, либо неверным выбором праймеров и зонда для идентификации микроорганизма. Вне зависимости от причины данные микроорганизмы были исключены из дальнейших исследований.

Для оценки уровня амплификации неспецифических фрагментов ДНК дополнительно был проведен электрофоретический анализ полученных ампликонов. На электрофореграмме присутствовали четкие полосы на уровне детекции специфических фрагментов ДНК гена GAPDH и специфических фрагментов генов идентифицируемых микроорганизмов во всех проанализированных образцах.

После проведения электрофореза из геля вырезали фрагменты, содержащие ДНК идентифицируемых микроорганизмов. Затем ДНК извлекали из геля с использованием набора реагентов QIAquick Gel extraction kit (Qiagen, Германия) для проведения секвенирования с целью анализа нуклеотидной последовательности полученных фрагментов ДНК, для оценки аналитической специфичности разработанной методики.

Сиквенс-анализ проводили с использованием набора реагентов BigDye Terminator Cycle Sequencing kit v3.1 («Applied Biosystems», США) и forward-праймера для каждого гена. Отсеквенированные фрагменты ДНК подвергались очистке с использованием DyeEx 2.0 Spin kit («Qiagen», Германия) и последующему электрофоретическому анализу на генетическом анализаторе ABI Prism 310 («Applied Biosystems», США).

Полученные данные о нуклеотидной последовательности образцов сравнивали с зарегистрированными последовательностями генов идентифицируемых микроорганизмов в on-line поисковой системе BLAST (www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html) для идентификации принадлежности той или иной последовательности определенному микроорганизму [7]. Для всех проанализированных образцов совпадение нуклеотидных последовательностей с зарегистрированными находилось на уровне 100 %, что позволило сделать вывод о высокой аналитической специфичности разработанного метода (100 %) [5].

Таким образом, подобранные пары праймеров и зонды можно использовать для идентификации *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*.

По результатам анализа кривых амплификации были выбраны по два образца с высокой концентрацией одного из микроорганизмов (значения пороговых циклов амплификации для данного микроорганизма в данных образцах были самыми низкими) для оценки эффективности протекания ПЦР-РВ.

Для оценки эффективности протекания ПЦР проводили амплификацию 10-кратных разведений образцов ДНК с целью построения стандартной кривой. Концентрацию ДНК в неразведенном образце условно принимали за 100 и делали 2 разведения (10, 1). Амплификацию проб проводили в дублях.

При анализе результатов амплификации проводили построение стандартной кривой корреляции между значениями пороговых циклов C_t и \log_{10} условной концентрации ДНК.

Значения корреляции (R^2) между значениями пороговых циклов C_t и \log_{10} условной концентрации ДНК в образцах составили от 0,989 до 0,999. Полученные значения эффективности ПЦР находились в пределах от 1,56 (для *C. albicans 1*) до 1,71 (для *C. parapsilosis*). Все полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. — Значения эффективности и корреляции при выявлении дерматофитов, дрожжеподобных грибов, маласезий

Название микроорганизма	№ образца	E	R^2
<i>C. albicans 1</i>	4	1,57	0,989
	17	1,56	0,989
<i>C. albicans 2</i>	22	1,63	0,997
	34	1,61	0,995
<i>C. glabrata</i>	2	1,71	0,999
	14	1,61	0,997
<i>C. parapsilosis</i>	5	1,71	0,998
	7	1,61	0,996
<i>M. furfur</i>	6	1,58	0,997
	36	1,69	0,994
<i>M. globosa</i>	16	1,61	0,989
	37	1,63	0,994
<i>M. sympodialis</i>	12	1,68	0,992
	31	1,58	0,995

Для выявления *C. albicans* оптимальное соотношение эффективности реакции и корреляции было установлено для последовательностей праймеров и зонда *C. albicans 2*. Именно эти последовательности были выбраны для проведения дальнейших исследований при выявлении соответствующих микроорганизмов.

Заключение. Анализ результатов, полученных в ходе оптимизации ПЦР-РВ, позволил сделать вывод, что подобранные пары праймеров и зонды, состав амплификационной смеси и программу амплификации можно использовать для идентификации *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*. Использование разработанного метода позволит проводить быструю и объективную оценку микробного пейзажа в соскобах кожи пациентов с атопическим дерматитом и экземой.

Литература

1. Зайнуллина, О. Н. Микробиоценоз кожи у детей с атопическим дерматитом / О. Н. Зайнуллина // Казан. мед. журнал. — 2017. — Т. 98, № 4. — С. 597–602.
2. Grice, E. A. The skin microbiome / E. A. Grice // Nat. Rev. Microbiol. — 2011. — Vol. 9, № 4. — P. 244–253.
3. Tognetti, L. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between dermatologists and infectivologists / L. Tognetti [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2012. — Vol. 26, № 8. — P. 931–941.
4. Мокроносова, М. А. Аллергия на дрожжи рода *Malassezia* у больных атопическим дерматитом / М. А. Мокроносова // Леч. врач. — 2009. — № 4. — С. 18–21.
5. Организация системы контроля качества исследований методом полимеразной цепной реакции / Н. А. Бадыгина [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2012. — № 1. — С. 28–38.
6. Quantitative real-time PCR for the measurement of feline cytokine mRNA / C. M. Leutenegger [et al.] // Vet. Immunol. Immunopath. — 1999. — № 71. — P. 291–305.
7. Руденкова, Т. В. Анализ нуклеотидных замен в генах, кодирующих белки цитоадгезии *Mycoplasma genitalium* / Т. В. Руденкова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — № 5. — С. 185–188.

THE METHOD FOR IDENTIFICATION OF MICROMYCETES IN SKIN SWABS

Rudenkova T. V., Kostyuk S. A., Shimanskaya I. G., Milkoto N. A.

State Educational Institution "The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus

The method which allows to identify *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia sympodialis* DNA in skin swabs of patients with atopic dermatitis and eczema by applying real-time PCR is working out. This method implication will offer an opportunity of objective microflora estimation in lesion area of patients with atopic dermatitis and eczema.

Keywords: PCR, *Candida*, *Epidermophyton*, *Malassezia*, *Trichophyton*, atopic dermatitis, eczema.

Поступила 16.07.2018

МЕТОД ОЦЕНКИ УТРАТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПРИ НАЛИЧИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ВЗАИМООТЯГОЩАЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

Власова-Розанская Е. В.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», пос. Городище, Республика Беларусь

Реферат. Профессиональная трудоспособность — это способность человека работать в условиях производства или службы. Учреждение медико-социальной экспертизы (далее — МСЭ) устанавливает степень утраты профессиональной трудоспособности. Направлению на медико-реабилитационные экспертные комиссии (далее — МРЭК) для установления степени утраты профессиональной трудоспособности подлежат граждане при наличии комбинированной взаимоотягощающей патологии органов и систем организма. В случае установления факта взаимоотягощающего влияния функциональных нарушений со стороны взаимосвязанных систем организма пациента на степень выраженности максимального в процентах функционального нарушения производится расчет — совокупная оценка степени функциональных нарушений. При наличии указанного влияния совокупная оценка степени нарушения функции органов и систем организма человека в процентном выражении может быть выше максимально выраженного нарушения функций организма, но не более 100 % в совокупности. Совокупная оценка степени функциональных нарушений вычисляется по формуле средневзвешенного значения. В итоге при определении общей степени профессиональной трудоспособности в зависимости от профессионального статуса потерпевшего определяется окончательная степень утраты трудоспособности.

Ключевые слова: профессиональная трудоспособность, степень утраты, взаимоотягощающая патология, метод оценки утраты трудоспособности.

Введение. Профессиональная трудоспособность — это способность человека работать в условиях производства или службы. Профессиональная трудоспособность — способность человека к выполнению работы определенной квалификации, объема и качества. При этом имеется в виду труд как физический, так и умственный, квалифицированный и неквалифицированный [1].

Учреждение медико-социальной экспертизы устанавливает степень утраты профессиональной трудоспособности — выраженное в процентах стойкое снижение способности работника осуществлять профессиональную деятельность вследствие несчастного случая на производстве, профессионального заболевания.

Основным методологическим принципом экспертизы профессиональной трудоспособности пострадавшего является совокупный анализ следующих критериев: клинико-функциональных; характера профессиональной деятельности (квалификации, качества и объема труда, способности к его выполнению); категории и степени ограничений жизнедеятельности.

При определении степени утраты профессиональной трудоспособности учитывается выраженность нарушений функций организма пострадавшего, приводящих к ограничению способности к трудовой деятельности, и других категорий жизнедеятельности.

Цель работы — разработка метода оценки утраты профессиональной трудоспособности при наличии комбинированной взаимоотягощающей патологии органов и систем организма.

Материалы и методы. Обследовано 30 пациентов с трудовыми увечьями; средний возраст составил $48,4 \pm 2,6$ года; мужчин было 26 (86,7 %), женщин — 4 (13,3 %). Активным трудом было занято 14 (46,7 %) человек, 16 (53,3 %) не работали.

Двадцати (67,8 %) пациентам была установлена 3-я группа инвалидности с утратой трудоспособности: 40 % — у 6 (20 %), 50 % — у 6 (20 %), 60 % — у 4 (13,3 %), 25 % — у 2 (6,7 %), 30 % — у 2 (6,7 %)

пациентов. Двенадцати (38,7 %) пациентам была установлена 2-я группа инвалидности с утратой трудоспособности 70 % — у 6 (19,4 %), 80 % — у 6 (19,4 %).

Произведена выкипировка данных 30 пациентов с профессиональными заболеваниями, из них 22 (73,3 %) мужчины, 8 (26,7 %) женщины; средний возраст 51,2±3,4 года.

Определялась степень утраты профессиональной трудоспособности: группа инвалидности не установлена 2 (6,7 %) пациентам — 24 и 10 % утраты профтрудоспособности; 3-я группа инвалидности — 14 (46,7 %), из них 4 (13,3 %) — 25 %, 3 (10 %) — 30 %, 4 (13,3 %) — 40 %, 2 (6,7 %) — 50 %, 4 (13,3 %) — 60 % утраты профтрудоспособности; 2-я группа инвалидности — 14 (46,7 %), из них 8 (26,7 %) — 70 %, 6 (20 %) — 80 % утраты профтрудоспособности.

Методы исследования: статистический, социологический, клинический, информационно-аналитический, сравнительного и системного анализа.

Методы обследования соответствовали наиболее значимым в оценке клинико-функционального состояния, включенным в протоколы диагностики и лечения.

Результаты и их обсуждение. Направлению на МРЭК для установления степени утраты профессиональной трудоспособности подлежат граждане при наличии комбинированной взаимоотягощающей патологии органов и систем организма. При этом синдром взаимного отягощения — сложная патофизиологическая реакция организма на сочетанное поражение его взаимосвязанных систем, приводящая к снижению компенсаторных возможностей организма при воздействии неблагоприятных внешних и (или) внутренних факторов, что усугубляет нарушение функции пораженного органа (системы), замедляет восстановление нарушенных функций и проявляется более выраженной, чем при изолированном поражении одной из систем, степенью ограничения жизнедеятельности.

Медико-социальная экспертиза проводится МРЭК в целях: установления степени утраты профессиональной трудоспособности в случаях, предусмотренных законодательством.

Освидетельствование потерпевшего МРЭК выполняется на основании обращения нанимателя (страхователя), страховщика, по определению суда (судьи) либо по самостоятельному обращению потерпевшего или его представителя при предоставлении акта о несчастном случае на производстве либо акта о профессиональном заболевании.

Экспертиза профессиональной трудоспособности предусматривает вынесение заключения о возможности потерпевшего выполнять профессиональный труд в полном объеме, в условиях, предусмотренных технологией производства и организацией рабочего места. На основании вынесенного экспертного заключения формируются рекомендации к трудоустройству, профессиональной подготовке.

Освидетельствование потерпевшего проводится по месту жительства либо прикрепления к организации здравоохранения и осуществляется следующим образом.

Организация здравоохранения проводит необходимые диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия и по их результатам оформляет потерпевшему направление на освидетельствование в МРЭК для установления степени утраты профессиональной трудоспособности. В направлении указываются данные о состоянии здоровья потерпевшего, отражающие степень нарушения функций органов и систем организма, состояние его компенсаторных возможностей и результаты проведенных лечебных и реабилитационных мероприятий [2].

В некоторых случаях до выявления у потерпевшего признаков стойкой утраты профессиональной трудоспособности организация здравоохранения может направить его на МРЭК для определения нуждемости в отдельных видах реабилитации. Безусловно, если потерпевший по состоянию здоровья не может явиться на МРЭК, освидетельствование проводится на дому или в стационаре, где потерпевший находится на лечении.

Если имеется необходимость обследования пациента с использованием специальных методик или оборудования для получения дополнительных данных, МРЭК направляет потерпевшего на обследование в государственную организацию здравоохранения, профильное реабилитационное или иное учреждение, запрашивает необходимые сведения, осуществляет проверку условий труда потерпевшего и его социально-бытовых условий и принимает иные меры, необходимые для освидетельствования, а наниматель (страхователь) предоставляет по запросу МРЭК сведения о характере и условиях труда потерпевшего, которые предшествовали несчастному случаю на производстве или профессиональному заболеванию.

В случае отказа потерпевшего от дополнительного обследования экспертное решение о степени утраты профессиональной трудоспособности принимается на основании имеющихся данных, о чем делается соответствующая запись в акте освидетельствования потерпевшего.

Исходя из полученных документов и сведений, личного осмотра потерпевшего определяется степень утраты его профессиональной трудоспособности на основании оценки имеющихся у потерпевшего

профессиональных способностей, психофизиологических возможностей и профессионально значимых качеств, позволяющих продолжать выполнять профессиональную деятельность, предшествовавшую несчастному случаю на производстве и профессиональному заболеванию, того же содержания и в том же объеме либо с учетом снижения квалификации, уменьшения объема выполняемой работы и тяжести труда в обычных или специально созданных производственных условиях. Под специально созданными производственными условиями понимается организация работы, при которой потерпевшему устанавливаются сокращенный рабочий день, индивидуальные нормы выработки, дополнительные перерывы в работе, создаются соответствующие санитарно-гигиенические условия, рабочее место оснащается специальными техническими средствами, организуется систематическое медицинское наблюдение и другие мероприятия [3].

Экспертное решение о степени утраты профессиональной трудоспособности принимается в присутствии потерпевшего простым большинством голосов специалистов, проводивших освидетельствование, и результаты освидетельствования объявляются потерпевшему в доступной для него форме председателем МРЭК в присутствии специалистов, принимавших экспертное решение, которые при необходимости дают разъяснения потерпевшему или его представителю.

Если у одного и того же гражданина имели место повторные несчастные случаи на производстве и (или) профессиональные заболевания, то ему определяется общая степень утраты профессиональной трудоспособности на момент освидетельствования по совокупности от первого и повторного случаев, независимо от того, имели они место в период работы у одного или разных нанимателей; в целом степень утраты профтрудоспособности не может превышать 100 %.

Критерии оценки утраты профессиональной трудоспособности при наличии комбинированной взаимоотношающейся патологии органов и систем организма:

1. Оценка утраты профессиональной трудоспособности производится в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь от 09.01.2004 № 1/1 «Об утверждении инструкции по определению критериев степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний и инструкции по заполнению программы реабилитации потерпевшего в результате несчастного случая на производстве или профессионального заболевания».

2. При наличии нескольких стойких нарушений функций органов и систем организма, каждое из которых оценивается отдельно в процентах, данные нарушения ранжируются по степени выраженности.

3. Выбирается максимально выраженное в процентах функциональное нарушение и устанавливается ссылка на пункт клинико-функциональной характеристики нарушений и соответствующую степень утраты профессиональной трудоспособности, установленную в связи с данным нарушением.

4. В случае установления факта взаимоотношающегося влияния функциональных нарушений со стороны взаимосвязанных систем организма пациента на степень выраженности максимального в процентах функционального нарушения производится расчет — совокупная оценка степени функциональных нарушений. При наличии указанного влияния совокупная оценка степени нарушения функции органов и систем организма человека в процентном выражении может быть выше максимально выраженного нарушения функций организма, но не более 100 % в совокупности.

Совокупная оценка степени функциональных нарушений вычисляется по следующей формуле средневзвешенного значения:

$$x = (a_1 \times w_1 + a_2 \times w_2 + \dots + a_n \times w_n) / (w_1 + w_2 + \dots + w_n),$$

где a — показатель (значение в процентах);

w — удельный вес (балльное значение).

При этом удельный вес каждого процентного соотношения принят условно соответственно как 1, 2, 3, 4 балла:

91–100 % — 4 балла, 61–90 % — 3 балла, 25–60 % — 2 балла, 10–24 % — 1 балл.

5. К максимально выраженному в процентах функциональному нарушению прибавляется полученное средневзвешенное значение.

6. В зависимости от профессионального статуса освидетельствуемого в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь от 09.01.2004 № 1/1 «Об утверждении инструкции по определению критериев степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний и инструкции по заполнению программы реабилитации потерпевшего в ре-

зультате несчастного случая на производстве или профессионального заболевания» определяется процент утраты профессиональной трудоспособности.

7. В итоге при определении общей степени профессиональной трудоспособности в зависимости от профессионального статуса потерпевшего:

- в случае если потерпевший, ранее выполнявший квалификационную работу в обычных производственных условиях, может выполнять только неквалифицированные виды труда в специально созданных производственных условиях, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности до 90 %;

- в случае если потерпевший может выполнять в специально созданных производственных условиях работу более низкой квалификации с учетом профессиональных знаний и навыков, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности до 80 %;

- в случае если потерпевший может выполнять в специально созданных производственных условиях работу по профессии, предшествующей несчастному случаю на производстве или профессиональному заболеванию, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности от 61 до 70 %;

- в случае если потерпевший утратил профессию и может выполнять легкие неквалифицированные виды труда; может выполнять работу по профессии, но со снижением квалификации на четыре тарификационных разряда; может выполнять неквалифицированный физический труд со снижением разряда работ на четыре категории тяжести, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности до 60 %;

- в случае если потерпевший может выполнять работу по профессии со снижением квалификации на три тарификационных разряда; может выполнять работу по профессии с уменьшением объема производственной деятельности (на 0,5 ставки); может выполнять неквалифицированный физический труд со снижением разряда работ на три категории тяжести, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности до 50 %;

- в случае если потерпевший может выполнять работу по профессии с уменьшением объема производственной деятельности; работу не по профессии, но с использованием профессиональных навыков; работу по профессии со снижением квалификации на два тарификационных разряда; неквалифицированный физический труд со снижением разряда работ на две категории тяжести, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности от 25 до 40 %;

- в случае если потерпевший может выполнять работу по профессии со снижением квалификации на один тарификационный разряд; неквалифицированный физический труд со снижением разряда работ на одну категорию тяжести; работу по основной профессии с незначительным снижением объема профессиональной деятельности (снижением нормы выработки на $\frac{1}{3}$ часть прежней загрузки), устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности 24 %;

- в случае если потерпевший может выполнять работу со снижением объема профессиональной деятельности на $\frac{1}{5}$ часть прежней загрузки, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности до 20 %;

- в случае если потерпевший может выполнять работу по профессии со снижением объема профессиональной деятельности на $\frac{1}{10}$ часть прежней загрузки, устанавливается степень утраты профессиональной трудоспособности 10 %.

Заключение. Медико-социальная экспертиза проводится медико-реабилитационными экспертными комиссиями в целях установления степени утраты профессиональной трудоспособности в случаях, предусмотренных законодательством. При наличии комбинированной взаимоотягощающей патологии органов и систем организма для вычисления степени утраты профессиональной трудоспособности предлагаются математические методы, которые упрощают решение задачи для нескольких составляющих — совокупная оценка степени функциональных нарушений. На основании полученных результатов в зависимости от профессионального статуса освидетельствуемого определяется процент утраты профессиональной трудоспособности.

Выводы:

1. В ходе проведенного исследования разработан метод оценки утраты профессиональной трудоспособности при наличии комбинированной взаимоотягощающей патологии органов и систем организма.

2. Разработанный метод позволяет определять с математической точки зрения степень утраты профессиональной трудоспособности пациентов с комбинированной взаимоотягощающей патологией.

3. Степень утраты профессиональной трудоспособности пациентов с комбинированной взаимоотягощающей патологией устанавливается с учетом степени утраты профессиональной трудоспособности и профессионального статуса пациента.

Литература

1. Определение степени утраты профессиональной трудоспособности / В. Б. Смычек [и др.] // Мед. новости. — 2008. — № 12. — С. 20–25.
2. Агафонов, В. А. Порядок установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате профессиональных заболеваний / В. А. Агафонов // Правоохранительные органы: теория и практика. — 2008. — № 1. — С. 63–67.
3. Косарев, В. В. Профессиональные болезни : учеб. пособие для системы послевуз. образования врачей / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. — М. : Вузовский учебник : ИНФРА-М, 2013. — 250 с.

A METHOD FOR THE ASSESSMENT OF OCCUPATIONAL DISABILITY IN THE PRESENCE OF COMBINED VZAIMOOTNOSHENIA PATHOLOGY OF ORGANS AND SYSTEMS OF THE BODY

Vlasov-Rozanska E. V.

*State Institution "National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation",
Gorodiche, Republic of Belarus*

Professional ability to work is the ability of a person to work in the conditions of production or service. The institution of medical and social expertise establishes the degree of loss of professional capacity. The direction of the MRE to establish the degree of loss of professional ability to work are subject to citizens in the presence of a combined mutually aggravating pathology of organs and systems of the body. In the case of establishing the fact of the mutually aggravating effect of functional disorders on the part of the interconnected systems of the patient's body on the degree of severity of the maximum percentage of functional impairment is calculated – the total assessment of the degree of functional disorders. In the presence of this influence, the total assessment of the degree of dysfunction of organs and systems of the human body in percentage terms may be higher than the maximum expressed violation of the functions of the body, but not more than 100 percent in total. The aggregate assessment of the degree of functional disturbances is calculated by the following formula of the weighted average value. As a result, the final degree of disability is determined in determining the General degree of professional capacity, depending on the professional status of the victim.

Keywords: professional ability to work, degree of loss, vzaimootnoshenia pathology, the method of assessment of disablement.

Поступила 10.07.2018

О ДОЗАХ ОБЛУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: 2015–2017 ГГ.

Федорущенко Л. С., Филюстин А. Е.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. В Республике Беларусь в Государственный дозиметрический регистр с 2010 г. поступает информация о годовых коллективных дозах облучения населения, полученных при прохождении профилактических и диагностических медицинских процедур. Нами проведен анализ структуры рентгенорадиологических исследований, выполненных в республике в 2017 г., расчет годовых коллективных доз облучения населения по шести областям и г. Минску, расчет числа исследований и средней дозы облучения на одного жителя республики. Полученные данные сопоставлены с результатами аналогичных исследований за 2015 и 2016 гг.

Ключевые слова: годовая коллективная доза облучения, профилактические и диагностические медицинские процедуры.

Введение. Одной из задач отдела Государственного дозиметрического регистра является учет доз облучения населения, полученных при прохождении профилактических и диагностических медицинских процедур в Республике Беларусь. Медицинское облучение составляет порядка 30 % от коллективной дозы облучения населения от всех источников ионизирующего излучения и является вторым по значимости источником облучения населения после природных [1]. В Российской Федерации годовая эффективная доза облучения, полученная при прохождении медицинских процедур, на душу населения составляет порядка 0,45 мЗв [2].

Цель работы — провести анализ структуры рентгенорадиологических исследований, выполненных в Республике Беларусь в 2017 г.; рассчитать число обследованных, годовую коллективную дозу облучения населения, полученную при прохождении медицинских процедур, среднюю дозу облучения на одного жителя республики; сопоставить полученные данные с результатами аналогичных исследований за 2015 и 2016 гг.

Материалы и методы. В ходе работы использованы данные отдела Государственного дозиметрического регистра по дозам облучения населения, полученным при прохождении медицинских процедур за 2015–2017 гг. Проведен анализ структуры рентгенорадиологических исследований, выполненных в республике по двум возрастным группам (дети в возрасте до 18 лет, взрослые в возрасте 18 лет и старше), расчет числа обследованных за год и годовых коллективных доз облучения населения.

Результаты и их обсуждение. В 2017 г. информацию о дозах внешнего облучения пациентов, полученных при проведении медицинских процедур, предоставили 709 медицинских учреждений Республики Беларусь, из них по Гомельской обл. — 84 (в т. ч. по г. Гомелю — 60), Брестской обл. — 85 (в т. ч. по г. Бресту — 37), Витебской обл. — 80 (в т. ч. по г. Витебску — 29), Гродненской обл. — 66 (в т. ч. по г. Гродно — 31), Могилевской обл. — 85 (в т. ч. по г. Могилеву — 41), по г. Минску — 233 учреждения, по Минской обл. — 65.

Всего по республике в 2017 г. рентгенорадиологические процедуры были выполнены 13982016 пациентам (1085953 — в возрасте до 18 лет и 12896063 — 18 лет и старше). Флюорография органов грудной клетки была выполнена 5272162 пациентам, что составляет 37,7 % от общего числа проведенных исследований, рентгенография — 7893498 (56,5 %), рентгеноконтрастные исследования — 284398 (2,0 %), компьютерная томография — 437975 (3,1 %), радиоизотопные исследования — 93983 (0,7 %).

В структуре медицинских рентгенорадиологических процедур, выполненных детскому населению в 2017 г., рентгенологические исследования составили в среднем 90,1 % (от 83,2 % в Витебской обл. до 94,8 % в Могилевской обл.), флюорография — 6,8 % (от 2,6 % в Могилевской обл. до 10,5 % в Витебской и Гомельской обл.), компьютерная томография — 2,1 % (от 0,5 % в Гродненской обл. до 5,2 % в Минской обл.), рентгеноскопические исследования — 0,9 % (от 0,1 % в г. Минске до 4,5 % в Витебской обл.), радиоизотопные исследования в среднем по республике — 0,13 %.

В структуре медицинских рентгенорадиологических процедур, выполненных взрослому населению в 2017 г. рентгенография составила в среднем 53,6 % (от 47,4 % в Гомельской обл. до 62,4 % в г. Минске), флюорография — 40,3 % (от 39 % в Витебской и Гродненской обл. до 47,0 % в Могилевской обл.), рентгеноскопия — 2,1 %, радиоизотопные исследования — 0,7 %, компьютерная томография — 3,2 % от общего числа процедур.

В таблице 1 показано число обследованных лиц за период с 2015 по 2017 гг. по регионам республики. Доля обследованных рентгенорадиологическими методами в Республике Беларусь в 2017 г. увеличилась на 2,7 % по сравнению с 2015 г., при этом по г. Минску — на 8 %, Гомельской обл. — на 6 %, Гродненской обл. — на 4,5 %, в то время как по Витебской обл. уменьшилась на 3,5 %. В 2015 г. было выполнено в среднем 1,4 исследования на одного жителя Республики Беларусь, в 2016 и 2017 гг. — 1,5.

Таблица 1. — Общее число пациентов, прошедших рентгенорадиологические обследования в Республике Беларусь за период 2015–2017 гг.

Регион	Число обследованных		
	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Брестская обл.	1952449	1952403	1964998
Витебская обл.	1554036	1625809	1499442
Гомельская обл.	2028013	2122247	2149513
Гродненская обл.	1237493	1323625	1293690
г. Минск	3349517	3498501	3619058
Минская обл.	1964532	1897206	1912393
Могилевская обл.	1518219	1510075	1537232
Республика Беларусь	13604259	13929866	13976326

Следует отметить, что по сравнению с 2015 г. в 2017 г. в целом по республике на 43 % увеличилось число проводимых компьютернотомографических исследований, при этом по Гомельской обл. на 68 %, Гродненской — на 63 %, Брестской — на 59 %. Число выполненных рентгенологических процедур в Республике Беларусь выросло на 7 % (от 1 % по Могилевской обл. до 11 % по г. Минску).

и 13 % по Гомельской обл.); общее число рентгеноконтрастных исследований возросло в Брестской обл. на 19 %, Витебской обл. на 29 %, Гомельской обл. на 28 %, Гродненской обл. на 21 %, в то время как в Минской обл. уменьшилось на 18 %, Могилевской обл. на 24%. Число флюорографических исследований в целом по республике уменьшилось на 5 %, при этом по Могилевской обл. и г. Минску осталось без динамики, а по Витебской обл. снизилось на 15 % и по Минской обл. — на 11 % [3, 4].

Годовая коллективная доза облучения населения Республики Беларусь, полученная при прохождении профилактических и диагностических медицинских рентгенорадиологических процедур в 2017 г. составила 5120,77 чел.-Зв, в т. ч. по Гомельской обл. — 815,37 чел.-Зв, Могилевской обл. — 462,66 чел.-Зв, Гродненской обл. — 453,77 чел.-Зв, Брестской обл. — 616,88 чел.-Зв, Витебской обл. — 469,21 чел.-Зв, г. Минску — 1516,74 чел.-Зв и Минской обл. — 786,13 чел.-Зв.

Основной составляющей годовой коллективной дозы облучения, полученной населением при прохождении рентгенорадиологических процедур, являются рентгенографические исследования (58 %), далее следует компьютерная томография — 25 %, рентгеноконтрастные исследования — 1 %, флюорография — 5 %, радиоизотопные исследования — 1 %.

В таблице 2 показаны годовые коллективные дозы, полученные населением при прохождении рентгенорадиологических процедур по регионам в динамике за 2015–2017 гг.

Таблица 2. — Годовые коллективные дозы, полученные населением при прохождении рентгенорадиологических исследований по регионам Республики Беларусь за период 2015–2017 гг.

Регион	Годовая коллективная доза, чел.-Зв		
	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Брестская обл.	628,2	642,3	616,9
Витебская обл.	466,1	449	469,2
Гомельская обл.	636,8	623,7	815,3
Гродненская обл.	649,9	379,6	453,8
г. Минск	1429,7	1437,1	1516,9
Минская обл.	737,4	727,9	786,1
Могилевская обл.	521,5	471,9	462,6
Республика Беларусь	5069,4	4731,4	5120,8

Следует отметить, что по сравнению с 2015 г. в 2017 г. в целом по республике суммарная годовая коллективная доза увеличилась на 1 %, однако в Гомельской обл. она возросла на 28 %, преимущественно за счет увеличения на 97 % годовой коллективной дозы, полученной населением при прохождении компьютерной томографии и на 41 % годовой коллективной дозы, полученной при прохождении рентгеноконтрастных исследований. В Гродненской обл. суммарная годовая коллективная доза уменьшилась на 30 % в 2017 г. по сравнению с 2015 г., преимущественно за счет снижения на 43 % годовой коллективной дозы, полученной при прохождении рентгенографических процедур [3, 4].

Средняя эффективная доза облучения на одного жителя Республики Беларусь, полученная при прохождении медицинских рентгенорадиологических процедур, в 2017 г. составила 0,54 мЗв (взрослое население — 0,64 мЗв, детское население — 0,12 мЗв), по г. Минску — 0,77 мЗв, Минской обл. — 0,55 мЗв, Гомельской обл. — 0,58 мЗв, Брестской обл. — 0,44 мЗв, Витебской обл. — 0,40 мЗв, Гродненской обл. — 0,43 мЗв и Могилевской обл. — 0,44 мЗв.

На рисунке представлены средние эффективные дозы облучения взрослого и детского населения, полученные при прохождении медицинских рентгенорадиологических процедур, рассчитанные на 1 человека, исходя из общей численности населения по областям и годовой коллективной дозы.

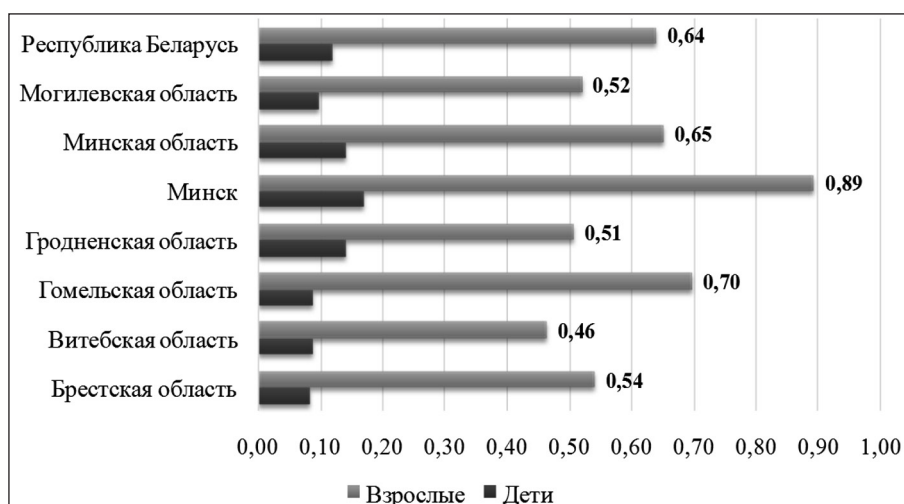


Рисунок — Средние эффективные дозы облучения населения, полученные при прохождении медицинских процедур в мЗв, рассчитанные на 1 жителя Республики Беларусь в 2017 г.

Заключение. Таким образом, в Республике Беларусь в 2017 г. рентгенорадиологические процедуры были выполнены 13982016 пациентам, из них рентгенографические исследования составляют 56,5 %, флюорография — 37,7 %. На 1 жителя республики было выполнено 1,5 исследования, средняя эффективная доза облучения составила 0,54 мЗв (взрослое население — 0,64 мЗв, детское население — 0,12 мЗв). Максимальная средняя доза облучения населения, полученная за счет медицинских диагностических процедур в 2017 г., была выявлена среди населения г. Минска (0,77 мЗв); минимальная — в Витебской обл. (0,40 мЗв). За период с 2015 по 2017 гг. наблюдается тенденция к увеличению числа проводимых высокодозных исследований, таких как компьютерная томография, однако средняя доза облучения на 1 жителя остается в пределах 0,5 мЗв в год.

Литература

1. Облучение населения естественными источниками и при медицинской диагностике и лечении [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://helpiks.org/6-49803.html>. — Дата доступа : 10.09.2018.
2. Современные уровни медицинского облучения в России / М. И. Балонов [и др.] // Радиационная гигиена. — 2015. — Т. 8, № 3. — С. 67–79.
3. Федорушенко, Л. С. О дозах облучения пациентов, полученных при проведении медицинских процедур в Республике Беларусь в 2015 году / Л. С. Федорушенко // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 20–21 апр. 2017 г. — Гомель, 2017. — С. 28–29.
4. Федорушенко, Л. С. О дозах облучения пациентов, полученных при проведении медицинских процедур в Республике Беларусь в 2016 году / Л. С. Федорушенко, А. Е. Филюстин // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. статей Респ. науч.-практ. конф. и 27-й итоговой науч. сессии Гомельск. гос. мед. ун-та. — Гомель, 2017. — С. 798–800.

PATIENT DOSES FROM MEDICAL DIAGNOSTIC IMAGING PROCEDURES IN BELARUS: 2015–2017

Fedarushchanka L. S.

*State Institution “Republican Research and Practice Center for Radiation Medicine and Human Ecology”,
Gomel, Republic of Belarus*

Population exposure doses from medical diagnostic imaging procedures have been collected by the State Dose Registry of Republic of Belarus since 2010. This study was performed to estimate numbers and types of diagnostic imaging procedures performed in Belarus in 2017, to calculate the collective effective dose and per caput effective dose in 2017. We also estimated the trends in annual collective effective dose and per caput effective dose in 2015–2017.

Keywords: collective effective dose, medical diagnostic imaging procedures.

Поступила 22.06.2018

ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ СОСТОЯНИЯ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ МЕМБРАН ГЕПАТОЦИТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТА В ПРАКТИКЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Зиновкина В. Ю.¹, Глинская Т. Н.²

¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучение механизмов и фазности развития ответной реакции организма в токсикологических исследованиях требует использования адекватных моделей и тестов, которые можно применять при остром, подостром и хроническом токсикологическом эксперименте. При проведении токсикологических исследований установление предикторов декомпенсации является особенно важным с позиций регламентации временных и дозовых воздействий и разработки профилактических и лечебных мероприятий. Для решения вопроса об установлении зависимости «доза-концентрация-эффект» в действии токсикантов на клеточном уровне актуальным является изучение реакции мембранных систем клеточных органелл. Известен ряд веществ, обладающих гепатотоксичностью, с которыми человек на протяжении своей жизни сталкивается в окружающей среде. Повреждение и повышение проницаемости лизосомальных мембран гепатоцитов играет важную роль в патогенезе токсических поражений печени, вызванных ксенобиотиками. С целью выявления ранних признаков декомпенсации при токсических поражениях печени (хроническое токсическое поражение печени, вызванное четыреххлористым углеродом и внепеченочный холестаза) в условиях токсикологического эксперимента проведен анализ динамики неседиментируемой активности кислых нуклеаз в ткани печени под влиянием нарастающих концентраций неионного детергента. Проведение нагрузочного теста при моделируемой патологии позволяет объективизировать прочность связи гидролаз с мембраной лизосом; выявить ранние нарушения стабильности мембран органелл и предикторы истощения функциональных резервов и начало стадии декомпенсации.

Ключевые слова: хронические токсические поражения печени; лизосомы; кислые нуклеазы; неседиментируемая активность; коэффициент седиментации; лизосомальные мембраны; нагрузочный тест.

Введение. В патогенезе хронических токсических поражений печени (хроническое токсическое поражение печени, вызванное четыреххлористым углеродом, и внепеченочный холестаза) важную роль играет лизосомальная система печеночных клеток, принимающая активное участие в процессах повреждения, цитолиза, деградации макромолекул, а также в последующей инициации процессов восстановления или регенерации [1]. Состояние мембран лизосом влияет на степень связи лизосомальных гидролаз с мембраной органелл, интенсивность выхода гидролаз в гиалоплазму и, в конечном счете, активность гидролаз и интенсивность их участия в реакциях деградации биополимеров и повреждения биологических субстратов. Кислые нуклеазы (кислая дезоксирибонуклеаза и кислая рибонуклеаза) лизосом — гидролазы, достаточно прочно связанные с мембранами органелл. Максимальная активность кислых нуклеаз отмечается в «легкой» лизосомальной фракции, а повышение неседиментируемой активности — при повреждении мембран лизосом, функциональной их активности, преобладании вторичных форм органелл. Для оценки состояния мембран лизосом был выбран тест на чувствительность к нарастающим концентрациям неионного детергента тритона X-100 [2]. Реакция на применение низких концентраций тритона X-100 (0,005; 0,01; 0,02; 0,05 %) косвенно отражает прочность связи фермента с мембраной лизосом, а при применении высоких концентраций (0,2–0,5 %) характеризует преимущественно степень повреждаемости (устойчивости) мембран органелл.

Цель работы — изучить состояние лизосомальных мембран гепатоцитов в различные сроки хронического токсического поражения печени (хроническое токсическое поражение печени, вызванное четыреххлористым углеродом, и внепеченочный холестаза) с помощью теста с нарастающими концентрациями неионного детергента для выявления ранних предикторов декомпенсации.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на беспородных белых крысах-самцах с исходной массой 200–250 г с соблюдением правил работы с использованием экспериментальных животных. Моделирование хронического токсического поражения печени у крыс проводилось гепатотропным ядом — четыреххлористым углеродом по стандартной методике. Моделирование внепеченочного холестаза осуществлялось путем перевязки и перерезки общего желчного протока под наркозом. В различные сроки хронического токсического поражения печени (6, 20 и 36 недель) и внепеченочного холестаза (12 ч, 3 сут, 7 дней, 14 дней и 21 сут) для косвенного суждения о стабильности мембран лизосом печеночных клеток предварительно изучалась неседиментируемая и общая активность кислых нуклеаз,

рассчитывался коэффициент седиментации (отношение неседиментируемой активности к общей активности) для названных гидролаз. Коэффициенты седиментации оценивались по отношению к здоровому контролю. С целью более объективной оценки состояния мембран лизосом гепатоцитов изучалась их чувствительность к нарастающим концентрациям неионного детергента тритона X-100. Для постановки теста с тритоном X-100 свежеприготовленные суспензии, содержащие печеночные клетки, инкубировались в течение 30 мин при 37 °С с добавлением детергента в нарастающих концентрациях, а именно — 0,005; 0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5 %. В последующем определялась активность гидролаз в супернатанте (неседиментируемая активность). При анализе результатов учитывали особенности реакции лизосом на применение низких и высоких концентраций детергента.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия t-Стьюдента [3].

Результаты и их обсуждение. Проведение теста у интактного контроля при низких концентрациях детергента характеризовалось умеренными колебаниями уровней неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы (в пределах 108,9–139,0 % к исходному уровню активности фермента в супернатанте до воздействия детергента — 75,2±6,11 ОЕ/мин × г ткани) и незначительными и недостоверными колебаниями уровней неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы (в пределах 88,3–106,8 % к исходному уровню активности фермента в супернатанте до воздействия детергента — 10,3±0,87ОЕ/мин × г ткани).

Чувствительность мембран к высоким концентрациям детергента (0,1; 0,2; 0,5 %) обеих кислых нуклеаз была значительной. Воздействие тритона X-100 в концентрации 0,1 % сопровождалось ростом неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы в 1,9 раза ($p<0,001$), для кислой дезоксирибонуклеазы — 2-кратным ростом неседиментируемой активности ($p<0,01$). Максимум же выхода кислых нуклеаз в супернатант отмечался при концентрации тритона X-100, равной 0,2 %, когда рост активности кислой рибонуклеазы превысил исходное значение в 3,1 раза ($p<0,001$), для кислой дезоксирибонуклеазы — в 2,7 раза ($p<0,01$). Дальнейший рост концентрации детергента сопровождался менее заметной реакцией со стороны проницаемости мембран для кислых нуклеаз, при этом уровень неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы превысил исходное значение в 2,0 раза ($p<0,001$), неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы — в 1,4 раза ($p<0,05$).

Проведение теста с детергентом в ранние сроки хронического токсического поражения печени (6 недель) показало, что на фоне хронической интоксикации отмечался заметный рост неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы (в 3,8 раза, $p<0,05$). Дополнительная нагрузка детергентом сопровождалась смещением подъема ее резко влево, в сторону наименьших концентраций тритона X-100 (0,005–0,01 %), при этом степень максимального превышения над исходным уровнем приходилась на концентрацию, равную 0,01 %, и составила 160,0 % ($p<0,01$) по отношению к исходному значению. Колебания уровня неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы при более высоких концентрациях детергента (0,02–0,5 %) находились в диапазоне 62,7–70,2 % ($p<0,05$) от исходного.

В изучаемые сроки хронического токсического поражения печени отмечался умеренный рост неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы: на 80,0 % ($p<0,05$). Дополнительная нагрузка детергентом сопровождалась смещением подъема неседиментируемой активности вправо, в сторону больших концентраций детергента (0,2–0,5 %), при этом степень превышения над исходным уровнем была менее значима, чем у интактного контроля, и составила: при концентрации тритона X-100 0,2 — 193,9 % ($p<0,001$) от исходного уровня, а при концентрации детергента 0,5 — 169,4 % ($p<0,05$) от контроля. Колебания уровня неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы при более низких концентрациях детергента находились в диапазоне 90,7–121,1 % от исходных значений и не имели с ними достоверных различий (таблица 1).

Таблица 1. — Показатели наглядности неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы и кислой рибонуклеазы в динамике хронического токсического поражения печени (% к контролю)

Срок эксперимента	Концентрация неионного детергента тритона X-100, %							
	0	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1	0,2	0,5
	Кислая ДНК-аза							
Интактный контроль	100	106,8	88,3	94,2	101,9	190,3	271,8	138,8
6 недель	100	101,1	126,7	101,1	91,7	121,1	193,9	169,4
10 недель	100	104,5	112,2	112,2	127	179,2	331,5	138,5
20 недель	100	163,1	140,5	162,4	247,7	201,7	127	242,8
36 недель	100	81,9	63	157,5	270,9	170,1	94,5	81,9

Продолжение таблицы 1

Срок эксперимента	Концентрация неионного детергента тритона X-100, %							
	0	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1	0,2	0,5
Кислая РНК-аза								
Интактный контроль	100	108,9	139,0	120,7	126,1	193,1	306,0	201,1
6 недель	100	125,0	160,0	69,0	62,7	65,8	70,2	67,3
10 недель	100	123,1	127,9	45,8	212,3	158,3	157,1	184,5
20 недель	100	88,2	155,7	104,6	309,0	86,3	74,0	209,7
36 недель	100	55,2	107,2	104,8	168,8	210,5	120,5	288,4

При внепеченочном холестазае в первые 12 ч, что соответствует острому периоду развития патологии, неседиментируемая активность кислой рибонуклеазы и кислой дезоксирибонуклеазы в гомогенате печени достоверно повышалась и составила соответственно 22,0 и 231,0 % от контрольного уровня ($p < 0,01$). Изменения общей активности кислых нуклеаз в гомогенате печени были недостоверными ($p > 0,05$). Коэффициент седиментации возрастал для кислой рибонуклеазы — в 3,2 раза ($p < 0,01$), кислой дезоксирибонуклеазы — в 1,5 раза ($p > 0,05$). В этот период внепеченочного холестаза несмотря на раннюю лабилизацию лизосомальных мембран, последние в определенной степени становились более устойчивыми к повреждающим воздействиям: максимальный выход кислых нуклеаз наблюдался, как и в контроле, при концентрации тритона X-100 — 0,2 %.

На 3 сут внепеченочного холестаза наблюдались выраженные изменения активности кислых нуклеаз. Неседиментируемая активность кислой рибонуклеазы резко увеличивалась, составляя 362 % от исходного уровня, кислой дезоксирибонуклеазы — 359 % контроля. Общая активность кислых нуклеаз по сравнению с предыдущим сроком внепеченочного холестаза возросла в среднем на 30 %. Резко возрастала проницаемость мембран лизосом: отношение коэффициента седиментации превосходило контрольный уровень для кислой рибонуклеазы — в 2,4 раза ($p < 0,05$), кислой дезоксирибонуклеазы — в 2,5 раза ($p < 0,05$).

По отношению к кислой рибонуклеазе сохранялась динамика, характерная для начала развития острого повреждения: устойчивость мембран лизосом резко снижалась. Максимум выхода фермента регистрировался при значительно более низкой концентрации тритона, чем в контроле (0,05 против 0,2 %), составляя в опыте 203,9 % ($p < 0,05$). При концентрации детергента 0,2 %, обеспечивающей в контроле значительное нарастание активности кислой рибонуклеазы, составившей 291,0 % ($p < 0,01$), в группе с внепеченочным холестазаем на 3 сут активность фермента в супернатанте при концентрации тритона 0,2 % составила 144,6 % ($p < 0,05$) и была не только намного ниже контрольных значений, но и заметно меньше его активности, регистрируемой после обработки гомогената детергентом в концентрации 0,05 %.

Активность кислой дезоксирибонуклеазы печени крыс в эти сроки внепеченочного холестаза при всех концентрациях тритона X-100 намного превышала активность того же фермента печени контрольных крыс, обработанного соответствующими концентрациями неионного детергента. Максимальный выход кислой дезоксирибонуклеазы и в опыте, и в контроле отмечался при концентрации детергента 0,2 %, составляя в опыте — 548,5 % ($p < 0,01$), в контроле — 265,2 % ($p < 0,01$) (таблица 2).

Таблица 2. — Показатели наглядности неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы и кислой рибонуклеазы в динамике внепеченочного холестаза (% к контролю)

Срок эксперимента	Концентрация неионного детергента тритона X-100, %							
	0	0,005	0,01	0,05	0,1	0,2	0,5	
Неседиментируемая активность кислой ДНК-азы								
Интактный контроль	100	109,7	77,3	104,2	204,4	265,2	166,0	
12 ч	100	56,9	64,7	68,6	119,6	148,2	119,6	
3 сут	100	190,5	296,9	225,9	319,4	548,5	202,6	
1 неделя	100	104,1	113,0	145,0	226,0	257,0	326,0	
2 недели	100	118,0	168,0	168,0	237,0	218,0	185,0	
3 недели	100	199,5	154,0	315,0	255,0	281,0	295,0	

Продолжение таблицы 2

Срок эксперимента	Концентрация неионного детергента тритона X-100, %						
	0	0,005	0,01	0,05	0,1	0,2	0,5
Неседиментируемая активность кислой РНК-азы							
Интактный контроль	100	122,0	147,5	118,0	205,0	291,0	327,0
12 ч	100	87,4	97,0	143,7	191,0	309,1	182,5
3 сут	100	186,1	177,7	203,9	191,8	144,6	151,7
1 неделя	100	142,0	158,0	182,0	245,0	265,0	374,0
2 недели	100	91,4	109,0	156,0	135,0	125,0	161,0
3 недели	100	173,0	204,0	371,0	220,0	165,7	251,0

Дальнейшее проведение эксперимента (срок хронического токсического поражения печени 10 недель) вело к снижению исходного значения неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы в супернатанте. Тем не менее, имело место превышение показателя над контрольным значением в 2,2 раза ($p < 0,01$). Тенденция к снижению уровня неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы косвенно отражает прогрессирующее развитие процесса компенсации и начало использования функциональных резервов пораженной ткани. Проведение теста с детергентом в этом сроке хронического токсического поражения печени характеризовалось смещением максимума неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы в супернатанте вправо, в сторону больших концентраций тритона X-100. Пик активности при этом приходился на концентрацию, равную 0,05 %, второй подъем — на концентрацию 0,5 % (превышение над исходным значением в 2,1 раза, $p < 0,01$ и в 1,8 раза, $p < 0,01$ соответственно).

По сравнению с предыдущим сроком хронического токсического поражения печени (6 недель) отмечалось повышение устойчивости мембран лизосом к низким концентрациям тритона X-100, что косвенно свидетельствует об улучшении связи нуклеазы с мембранами органелл, выявлялась и гораздо более выраженная реакция на воздействие высоких концентраций детергента, чем в контроле и при хроническом токсическом поражении печени в сроке 6 недель.

Для кислой дезоксирибонуклеазы сроки хронического токсического поражения печени 10 недель отмечалось 4-кратное нарастание значения неседиментируемой активности без нагрузки тритоном X-100 ($p < 0,01$), что отражает прогрессирующее развитие процесса компенсации и начало использования функциональных резервов пораженной ткани и субклеточных структур. Проведение нагрузочного теста с детергентом характеризовалось сохранением устойчивости мембран лизосом к низким концентрациям тритона X-100 и отсутствием значимой реакции органелл на их применение. Колебания активности кислой дезоксирибонуклеазы находились в диапазоне 104,5–127,0 % к исходному уровню и не являлись статистически значимыми. В то же время наблюдалась гораздо более выраженная реакция на воздействие высоких концентраций детергента, чем у интактного контроля и у животных с моделируемой патологией в сроке 6 недель. Максимум активности фермента приходился на концентрацию детергента 0,2 %, при этом рост показателя произошел в 3,3 раза ($p < 0,001$) по отношению к исходному значению, рост активности при концентрации тритона X-100, равной 0,1 %, составил 179,2 % ($p < 0,01$) по отношению к исходному значению, а при максимальной концентрации, равной 0,5–138,5 % ($p < 0,05$) от исходного уровня (таблица 1).

На 7-е сут от начала эксперимента при внепеченочном холестазах (начало стадии компенсации), также как и при 10-недельном хроническом токсическом поражении печени, неседиментируемая активность нуклеаз резко снижалась по сравнению с предыдущим уровнем, не достигая исходного, для кислой рибонуклеазы — на 145 %, для кислой дезоксирибонуклеазы — на 116 %. Увеличивалась общая активность ферментов, по которой можно косвенно судить об интенсивности синтеза гидролаз или самих лизосом, особенно заметно для кислой рибонуклеазы — на 58 % ($p < 0,01$). К этому сроку внепеченочного холестаза происходила стабилизация мембран лизосом. Отношение неседиментируемой активности к общей активности, в частности, снижалось, не достигая исходных значений для кислой дезоксирибонуклеазы, для кислой рибонуклеазы значение данного показателя не имело достоверных отличий от контроля ($p > 0,05$). Максимальный выход в супернатант обеих нуклеаз отмечался при значительно большей концентрации (0,5 %) тритона X-100 по сравнению с контролем (0,2 %) и составил: для кислой рибонуклеазы — 374 % ($p < 0,01$), для кислой дезоксирибонуклеазы — 326 % ($p < 0,05$). Активность обеих нуклеаз при концентрации тритона X-100 0,01–0,2 % практически соответствовала контрольным значениям и не имела достоверных отличий от них, а максимальный уровень существенно превышал контрольный (таблица 2).

Двадцатая неделя хронического токсического поражения печени — срок, когда на фоне выраженных компенсаторных реакций в ткани печени экспериментальных животных выявляются начальные признаки формирования цирротических изменений, — характеризовалась тенденцией к незначительному снижению уровня неседиментируемой активностикислой рибонуклеазы по сравнению с предшествующим сроком изучаемого патологического процесса (10 недель). При этом имело место превышение уровня неседиментируемой активности над значением в контроле в 1,9 раза ($p < 0,01$). Проведение теста с детергентом продемонстрировало, что реакция лизосомальных мембран на данном этапе хронического токсического поражения печени претерпевает заметные изменения. Кривая максимума неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы сохранила двухпиковый характер с максимальным подъемом уровня максимума неседиментируемой активности нуклеазы при концентрации тритона X-100, равной 0,05 % (в 3,1 раза, $p < 0,001$), второй подъем регистрировался при концентрации 0,5 % (в 2,1 раза, $p < 0,001$). При низких концентрациях неионного детергента максимум неседиментируемой активности фермента колебался в диапазоне 88,2–115,7 %.

В изучаемый период хронического токсического поражения печени по сравнению с предшествующим сроком моделируемой патологии (10 недель) также отмечалось незначительное снижение уровня неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы. При этом сохранялось более чем 3,5-кратное превышение показателя над аналогичным значением у интактного контроля ($p < 0,01$). Проведение теста с детергентом в нарастающих концентрациях продемонстрировало, что реакция мембран лизосом на данном этапе эксперимента претерпевает существенные изменения. Произошло заметное повышение чувствительности лизосомальных мембран к низким концентрациям тритона X-100 (0,005–0,05 %). Рост активности кислой дезоксирибонуклеазы в супернатанте по мере увеличения концентрации детергента выглядел так: 0,005 — 63,1 % ($p < 0,01$) к исходному значению; 0,01 — 140,5 % ($p < 0,01$); 0,02 — 162,4 % ($p < 0,001$); 0,05 — 247,7 % ($p < 0,001$). При этом сохранилась высокая чувствительность мембран к средней концентрации тритона X-100 — 0,1 %, что проявилось ростом неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы по отношению к исходному значению на 201,7 % ($p < 0,001$). Второй пик активности кислой дезоксирибонуклеазы был зарегистрирован при максимальной концентрации детергента, равной 0,5 %, и составил 242,8 % ($p < 0,001$) к исходному уровню (таблица 1). Повышение чувствительности мембран лизосом к низким концентрациям неионного детергента свидетельствует об ухудшении связи ферментов с мембраной органелл.

На 14-е сут внепеченочного холестаза (исход стадии компенсации) неседиментируемая активность кислых нуклеаз продолжала снижаться (по сравнению с внепеченочным холестазом 7 дней). Уровень ее был ниже на 33 % для кислой рибонуклеазы и на 72 % кислой дезоксирибонуклеазы по сравнению с предыдущим периодом. Общая активность нуклеаз не претерпевала сколько-нибудь существенных изменений по сравнению с предыдущим сроком внепеченочного холестаза и продолжала удерживаться на заметно повышенном по сравнению с исходным уровне. К концу 2-й недели изучаемой патологии для кислой рибонуклеазы коэффициент седиментации превосходил исходное значение в 1,3 раза ($p > 0,05$). При использовании теста с детергентом при низких его концентрациях уровень неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы колебался в диапазоне 91,4–109,0 % ($p > 0,05$). Кривая неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы стала иметь двухпиковый характер как при хроническом токсическом поражении печени в сроки 20 недель с первым пиком подъема уровня неседиментируемой активности нуклеазы при концентрации тритона X-100, равной 0,05 %, составляя 156 % ($p < 0,01$) от контроля; второй подъем регистрировался при концентрации 0,5 %, составляя 161 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным уровнем, для которого не был характерен двухпиковый характер динамики активности нуклеазы. В контроле максимальное значение нуклеазы отмечалось при концентрации тритона X-100 — 0,5 %, а все значения неседиментируемой активности превосходили таковые при внепеченочном холестазе сроком 14 дней (исключение отмечено лишь для концентрации 0,05 %, соответствующей первому пику при внепеченочном холестазе).

Проницаемость лизосомальных мембран при 2-недельном внепеченочном холестазе для кислой дезоксирибонуклеазы по сравнению с предыдущим сроком изучаемой патологии продолжала постепенно снижаться, коэффициент седиментации составил 105,7 % ($p > 0,05$) от контроля. На фоне нагрузочного теста по отношению к исходному значению установлено достоверное повышение неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы уже при низких концентрациях детергента (0,01, 0,05 %), максимальное значение достигалось при концентрации тритона X-100 0,1 % (в контроле — 0,2 %), дальнейшее повышение концентраций тритона X-100 приводило к некоторому снижению выхода в супернатант кислой дезоксирибонуклеазы, динамика которой выглядела следующим образом: при концентрации детергента 0,005 — 118,0 % ($p > 0,05$); 0,01 — 168,0 % ($p < 0,05$); 0,05 — 168,0 % ($p < 0,05$); 0,1 — 237,0 % ($p < 0,05$); 0,2 — 218,0 % ($p < 0,01$); 0,5 — 185,0 % ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таким образом, к концу 2-й недели внепеченочного холестаза намечалось снижение устойчивости мембран лизосом к повторяющимся воздействиям неионного детергента.

Проведение теста с тритоном X-100 в сроке 36 недель хронического токсического поражения печени сопровождалось дальнейшим ухудшением стабильности мембран лизосом гепатоцитов. Исходный уровень неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы практически не отличался от значения, регистрируемого на этапе 20 недель изучаемой патологии. Регистрировалось достоверное превышение в 1,9 раза над уровнем интактного контроля. Кривая неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы при нарастающих концентрациях неионного детергента сохраняла двухпиковый характер с максимумами выхода фермента в супернатант при концентрациях, равных 0,1 и 0,5 % (соответственно превышение над исходным уровнем произошло в 2,1 раза, $p < 0,001$ и в 2,9 раза $p < 0,001$). При низких концентрациях тритона X-100 (0,005–0,02 %) неседиментируемая активность кислой рибонуклеазы составляла от 55,2 до 104,8 % по отношению к исходному уровню. При концентрации, равной 0,05 %, уровень активности вырос в 1,7 раза по отношению к исходному значению ($p < 0,05$). На позднем этапе хронического токсического поражения печени имело место сочетание обоих типов нарушений состояния мембран лизосом (повышение проницаемости и повреждаемости мембран органелл и ослабление связи кислой рибонуклеазы с мембраной органелл). Исходный уровень неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы в сроке 36 недель изучаемой патологии характеризовался повторным ростом показателя, превышающим значения, регистрируемые в более ранние ее сроки. По отношению к интактному контролю произошел 5-кратный рост неседиментируемой активности кислой дезоксирибонуклеазы ($p < 0,001$). Проведение теста с детергентом в сроке 36 недель хронического токсического поражения печени выявило максимальную активность кислой дезоксирибонуклеазы при гораздо более низкой концентрации тритона X-100, равной 0,05 %. Превышение над исходным значением при этом произошло более чем в 2,7 раза ($p < 0,01$). Рост активности нуклеазы по отношению к исходному значению также отмечался при концентрации детергента, равной 0,02 — 157,5 % ($p < 0,05$) и 0,1 — 170,1 % ($p < 0,01$) (таблица 1).

На 21-е сут внепеченочного холестаза (стадия декомпенсации) происходило новое, значительное увеличение неседиментируемой активности кислых нуклеаз: кислой рибонуклеазы — на 40 %, кислой дезоксирибонуклеазы — на 86 %. Отмечалось снижение общей активности для кислой рибонуклеазы — на 68 %, для кислой дезоксирибонуклеазы — на 37 %. В данный период для кислых нуклеаз нарастала лабильность лизосомальных мембран. Коэффициент седиментации превышал контрольный уровень для кислой рибонуклеазы — в 2,6 раза ($p < 0,01$), для кислой дезоксирибонуклеазы — в 2,7 раза ($p < 0,01$). На протяжении 3-й недели изучаемой патологии увеличение повреждаемости мембран, наблюдавшееся на 14-е сут холестаза, прогрессировало, и к 21-м сут достигало критических величин.

Кривая неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы при нарастающих концентрациях неионного детергента сохраняла двухпиковый характер, как при 2-недельном холестазе с максимумами выхода фермента в супернатант при концентрациях, равных 0,05 и 0,5 %, соответственно составляя 371,0 % ($p < 0,01$) и 251,0 % ($p < 0,05$). При низких концентрациях тритона X-100 (0,005–0,01 %) неседиментируемая активность кислой рибонуклеазы возросла от 173,0 % ($p > 0,05$) до 204,0 % ($p < 0,01$) по отношению к исходному уровню. При концентрации, равной 0,1 %, уровень активности составил 220,0 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю.

Максимальный выход кислой дезоксирибонуклеазы в цитозоль клетки отмечался при значительно более низких концентрациях тритона X-100 (0,05 против 0,2 % в контроле), составляя 315 % ($p < 0,01$) по отношению к исходному уровню. При концентрациях 0,1–0,2–0,5 % неседиментируемая активность кислой дезоксирибонуклеазы соответственно составила: 255 % ($p < 0,01$), 281,0 % ($p < 0,01$), 295,0 % ($p < 0,01$) и превосходила контрольный уровень при данных концентрациях детергента (таблица 2).

Закключение. Таким образом, в обоих токсикологических экспериментах при проведении нагрузочного теста с неионным детергентом тритоном X-100 продемонстрировано, что состояние лизосомальных мембран в ходе развития хронического токсического поражения печени (вызванного как четыреххлористым углеродом, так и внепеченочным холестазом) носит стадиозависимый характер.

При хроническом токсическом поражении печени наиболее неблагоприятные сдвиги (ухудшение связи нуклеаз с мембраной, повреждение мембран органелл и повышение их проницаемости) выявлялись на начальном этапе изучаемой патологии (6 недель), соответствующем конечному этапу стадии повреждения. При этом чувствительность теста была выше при анализе неседиментируемой активности кислой рибонуклеазы. Относительно благоприятная динамика выявлялась в сроке 10 недель хронического токсического поражения печени, соответствующего стадии устойчивой компенсации. Повторное нарастание негативных изменений со стороны мембран лизосом имело место на завершающем этапе изучаемой патологии (36 недель), соответствующем периоду развития стадии декомпенсации. На позднем этапе данной патологии имело место сочетание обоих типов нарушений состояния мембран лизосом (повышение проницаемости и повреждаемости мембран органелл и ослабление связи кислых нуклеаз с мембраной органелл).

При внепеченочном холестазах в ранние сроки эксперимента (12 ч) отмечается кратковременное заметное снижение повреждаемости мембран органелл с последующим отчетливым повышением степени их повреждения, оцениваемого по уровню прироста неседиментируемой активности изучаемых гидролаз при высоких концентрациях детергента, к исходу первой стадии (3-е сут).

Стадия компенсации (7–14-е сут) характеризуется повышенной устойчивостью мембран органелл к действию тритона X-100, несмотря на продолжающееся действие патогенных факторов на лизосомальную систему клеток печени, что проявляется в начальный период стадии компенсации как снижением повреждаемости и проницаемости мембран лизосом, так и повышением связи изучаемых гидролаз с лизосомальными мембранами. К концу стадии компенсации выявляется снижение устойчивости мембран органелл по отношению к кислой дезоксирибонуклеазе. В стадию истощения резервных возможностей лизосомальной системы (21-е сут) устойчивость мембран к повреждающему воздействию вновь значительно уменьшается как за счет ослабления связи нуклеаз с мембраной лизосом, так и за счет повышенной проницаемости и повреждаемости мембран органелл, выраженных в большей степени, чем в стадию повреждения (12 ч – 3-е сут).

Такого рода изменение устойчивости лизосомальных мембран к повреждающим воздействиям при токсическом поражении печени, вызванном четыреххлористым углеродом, и внепеченочном холестазах косвенно свидетельствует о структурных перестройках неоднородной системы лизосом. Высокая устойчивость лизосомальных мембран к повреждающим воздействиям, превосходящая таковую у контрольных животных, говорит о смене популяции лизосом и преобладании в ней, по-видимому, первичных форм, отличающихся по свойствам от лизосом в нормально функционирующих клетках печени. Установленное в стадию декомпенсации значительное снижение устойчивости мембран лизосом, возможно, связано с преобладанием в популяции лизосом вторичных форм, обладающих более хрупкой, легко повреждаемой мембраной.

Проведение теста с нарастающими концентрациями тритона X-100 при изучаемых формах патологии с оценкой активности кислых нуклеаз лизосом позволило установить универсальность теста, получить более точные представления о состоянии лизосомальных мембран на разных этапах развития токсических поражений печени, объективизировать данные и получить косвенное представление о возможных структурных перестройках и субпопуляционных сдвигах неоднородной по своей структуре лизосомальной системы.

Выявленная закономерность изменения состояния лизосомальных мембран при токсических поражениях печени, вызванных разными факторами, при использовании теста с нарастающими концентрациями тритона X-100, может быть использована в качестве установления ранних предикторов развития декомпенсации (снижение устойчивости лизосомальных мембран к повреждающим агентам) при изучении токсических воздействий различной природы на организм при токсикологическом эксперименте, а также при решении вопроса о выборе корректирующих лечебных мероприятий с точки зрения решения вопроса об их эффективности и целесообразности.

Литература

1. Саркисов, Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза / Д. С. Саркисов. — М. : Медицина, 1977. — 351 с.
2. Хронические поражения печени холестатической и токсической природы (патогенетические аспекты) / А. А. Кривчик [и др.]. — Минск : БГМУ, 2004. — 183 с.
3. Рокицкий, П. Ф. Биологическая статистика / П. Ф. Рокицкий. — Минск : Выш. школа, 1973. — 320 с.

THE OBJECTIVIZATION OF THE CONDITION OF LYSOSOMAL MEMBRANES OF HEPATOCYTES WITH USING OF THE LOADING TEST IN PRACTICE OF TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

Zinovkina V. U.¹, Glinskaya T. N.²

¹Republican Unitary Enterprise "The Scientific and Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution "The Scientific and Practical Center of Blood Transfusion and Medical Biotechnology", Minsk, Republic of Belarus

In order to identify early signs of decompensation in toxic liver damage (chronic toxic liver damage caused by carbon tetrachloride, and extrahepatic cholestasis) during the toxicological experiment, the dynamics of the non-sedimented acid nuclease activity in the liver tissue was studied with the help of the test with the increasing concentrations of non-ionic detergent.

It was established that the test with the increasing concentrations of Triton X-100 allows us to objectively assess the sensitivity of lysosomal membranes to these effects due to the demonstration of the extent of the association of acid nucleases with the organelles' membrane. The universal early predictors of decompensation in case of chronic toxic liver damage were revealed at the sub cellular level. Comparative evaluation of test results at

different stages of a toxicological experiment indicates a unidirectional, stage-dependent character of changes of the lysosomal membranes in both forms of models of the pathology.

Поступила 10.07.2018

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О ПРОБЛЕМЕ ЙОДОДЕФИЦИТА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ Г. МИНСКА И МИНСКОГО РЕГИОНА

*Волченко А. Н.¹, Коломиец Н. Д.¹, Федоренко Е. В.², Мохорт Т. В.³,
Мохорт Е. Г.³, Петренко С. В.⁴, Панасюк Ю. В.⁵, Савич Т. Н.⁶*

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканское унитарное предприятие «Республиканский научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Учреждение образования «Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова
Белорусского государственного университета», г. Минск, Республика Беларусь;

⁵Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии», Минский район, Республика Беларусь;

⁶Учреждение здравоохранения «3-я центральная районная клиническая поликлиника Октябрьского района г. Минска»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Республика Беларусь по оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения в 2013 г. отнесена к стране с адекватной йодной обеспеченностью. Однако в последние годы отмечено снижение внимания средств массовой информации к проблеме йододефицита, прекращением социальной рекламы о пользе йодированной соли. Целью настоящего исследования явилось изучение осведомленности и отношения к проблеме йододефицита среди населения г. Минска и региона без медицинского образования ($n = 120$) методом анкетирования. Была выявлена недостаточная (менее половины правильных ответов) осведомленность населения с различным уровнем доходов и неустойчивость практики индивидуальной профилактики. Результаты подтверждают обоснованность внедрения стратегии массовой йодной профилактики в национальном масштабе. Намечившаяся тенденция к снижению уровня устойчивых знаний среди населения по проблеме йодного дефицита требует активизации медицинских работников в средствах массовой информации.

Ключевые слова: йод, йододефицит, осведомленность.

Введение. Йод является эссенциальным элементом для человека. Достаточное его ежедневное поступление — обязательное условие адекватного функционирования щитовидной железы и выработки тиреоидных гормонов, которые контролируют рост, развитие, функционирование центральной нервной системы и различные метаболические эффекты [1]. Йод может поступать в организм с воздухом, водой и пищей. Единственными продуктами питания, обеспечивающими достаточное поступление йода в организм, являются морепродукты. Население материковой части суши нуждается в постоянной йодной профилактике. Республика Беларусь не имеет собственного выхода к морю и находится на территориях со скудным геофизическим содержанием йода в почве и воде, т. е. располагает всеми предпосылками развития йододефицитных заболеваний среди населения. Это наблюдалось по результатам медицинского мониторинга, проведенного в 1997 г. под эгидой Европейского бюро ВОЗ [3, 4].

В Республике Беларусь благодаря успешному внедрению с 2000 г. уникальной стратегии массовой профилактики, основанной на обязательном использовании высококачественной йодированной соли в пищевой промышленности и общественном питании, йодный дефицит ликвидирован. Медицинский мониторинг оценки эффективности показал снижение заболеваемости простым нетоксическим зобом у подростков с 1215,23 на 100 тыс. населения в 1998 г. до 341,25 в 2013 г., т. е. в 3,6 раза, а показатели первичной заболеваемости у детей снизились в 2,9 раза. Первичная заболеваемость простым нетоксическим зобом за период с 1998 г. достоверно снизилась и у взрослых (с 379,9 человек на 100 тыс. населения до 31,71 в 2013 г. соответственно), т. е. почти в 12 раз [3].

Однако в последние годы отмечено снижение внимания к данной проблеме, связанное с недостаточным освещением в средствах массовой информации, прекращением социальной рекламы о пользе йодированной соли и активации рекламы различных йодсодержащих биологических добавок как основного

средства профилактики йодного дефицита. Представляется актуальным мониторинг проблемы йодного обеспечения населения республики.

Цель работы — изучение осведомленности и отношения к проблеме йододефицита среди населения и выбираемых стратегий индивидуальной профилактики.

Материалы и методы. Оценка осведомленности и отношения населения к проблеме йодной обеспеченности и профилактики йододефицитных состояний проводилась методом анкетирования; использовалась анкета, рекомендованная ВОЗ (с некоторыми дополнениями) для эпидемиологических исследований и применяемая на территории Республики Беларусь с 1997 г. Анкета включает в себя паспортную часть, в т. ч. с информацией о структуре домохозяйства, закрытые вопросы о мерах личной профилактики йододефицитных состояний, а также вопросы об осведомленности по проблеме. Всего было проанкетировано 120 жителей г. Минска ($n = 38$), Минского р-на ($n = 53$) и Минской обл. ($n = 29$) без медицинского образования. Результаты анкетирования представлены в виде процентов с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ): для сравнения значений независимых выборок использовался two-tailed t-test.

Результаты и их обсуждение. О том, что проблема йододефицита действительно существует в Республике Беларусь, отвечают положительно половина опрошенных респондентов (57,5 %, 95 % ДИ 45,8–69,2 %). Затрудняются ответить на этот вопрос 31,7 % (95 % ДИ 16,9–46,5 %) опрошенных, что может отражать фактическую ситуацию в Республике Беларусь. Объективно в почвах и водах Республики имеется геофизический дефицит йода, содержание йода (в почвах колеблется в пределах 0,1–9,23 мг/кг, в водах — 1,9–3,2 мкг/дм³). Однако меры, принимаемые в Республике Беларусь по изменению подходов к йодированию соли; доля йодированной соли надлежащего качества на потребительском рынке и в промышленности, позволили экспертам рекомендовать Международному совету по контролю йододефицитных заболеваний (ICCID) отнести в 2013 г. Беларусь к странам с адекватной йодной обеспеченностью [2, 3].

Статистически одинаковое количество респондентов осведомлены о том, что в почвах страны содержание йода очень низкое (47,5 %, 95 % ДИ 34,5–60,5 %), и о том, что употребление в пищу только местных продуктов (выращенных и произведенных на территории республики) не может восполнить потребность организма в йоде (57,5 %, 95 % ДИ 45,8–69,2 %). Так, казалось бы половина респондентов осознают себя проживающими на территории повышенного риска развития йододефицитных состояний. Однако проблема последствий недостаточного потребления йода в пищу не в полной мере осознается респондентами, поскольку наиболее яркое проявление йододефицита — эндемический зоб отметили только 59,2 % (95 % ДИ 47,7–70,6 %), а снижение коэффициента интеллекта — 22,5 % (95 % ДИ 6,5–38,6 %). На важное проявление гипотиреоза — состояния, возникающего из-за недостаточного употребления йода с пищей, такое как невозможность забеременеть, указывают 15,8 % (0,0–32,7 %) респондентов и о необходимости повышенного употребления йода для беременных и кормящих не знает треть респондентов, 32,5 % (95 % ДИ 17,8–47,2 %), небольшое количество вообще считают, что дополнительной йод беременным не нужен — 5,0 % (95 % ДИ 0,0–24,1 %). При этом больше половины респондентов указывает на хроническую усталость, как проявление недостатка йода в пище — 62,5 %, (95 % ДИ 51,54–73,5 %).

О существовании доступных и эффективных средств профилактики йододефицита знают три четверти респондентов — 74,2 % (95 % ДИ 65,1–83,3 %) и больше половины полагает, что может позаботиться о достаточном употреблении йода самостоятельно (62,5 %, 95 % ДИ 51,5–73,5 %). При этом о том, что употребление йодированной соли может полностью восполнить недостаток йода в организме знают только 15,0 % (95 % ДИ 0,0–32,0 %); считают, что йодированная соль не может удовлетворить в потребность в йоде организма статистически значимо большее число респондентов — 58,3 % (95 % ДИ 48,7–71,3 %). Ответы респондентов демонстрируют отсутствие четкого представления о проблеме йододефицита и устойчивой стратегии личной профилактики. Большинство респондентов полагает, что в большей мере сам человек должен заботиться о профилактике неинфекционных заболеваний, в т. ч. заболеваний щитовидной железы, эндокринной системы — 89,2 % (95 % ДИ 83,3–95,1 %), однако ощущают себя способными в полной мере позаботиться о своем здоровье только 10,0 % (95 % ДИ 0,0–27,7 %); остальные, по их мнению, нуждаются в разной степени помощи медицинских работников. В «некоторой помощи медицинских работников» нуждается 46,7 % (95 % ДИ 33,6–59,7 %) респондентов, треть — 28,3 % (95 % ДИ 13,2–43,5 %), по их мнению, нуждается «в значительной помощи медицинских работников» в профилактике заболеваний щитовидной железы. При таких фоновых условиях осведомленности о мерах личной профилактики йододефицита введение профилактических мероприятий на национальном уровне является оправданным и необходимым. Главным преимуществом такого подхода является поступление йода в профилактической дозе в организм каждого жителя страны независимо от его интеллектуального, образовательного и материального уровня [5].

В исследовании были также рассмотрены аспекты профилактического поведения. Так, 45,0 % (95 % ДИ 31,7–58,3 %) респондентов указали в своих ответах, что используют йодированную соль для пригото-

ления пищи и 35,8 % (95 % ДИ 21,5–50,2 %) — для досаливания пищи на столе (вопрос «Какую соль Вы используете дома для приготовления пищи, для досаливания пищи на столе?»). Для прояснения осознанности профилактического поведения в анкету был введен дополнительный вопрос «Используете ли вы йодированную соль дома?» с вариантами ответов: а) да, стал(а) использовать меньше года назад — 12,5 % (95 % ДИ 0,0–29,8 %); б) да, использую, менее 5 лет — 17,5 % (95 % ДИ 0,9–34,2 %); в) да, использую, менее 10 лет — 14,2 % (95 % ДИ 0,0–31,3 %); г) да, использую, более 10 лет — 25,0 % (95 % ДИ 9,2–40,8 %); д) нет, не использую — 24,2 % (95 % ДИ 8,3–40,0 %); е) не придаю значения — 6,7 % (95 % ДИ 0,0–25,2 %). Йодирование соли было внедрено на предприятиях республики еще в начале 2000-х г., вместе с массивной информационно-образовательной работой, т. е. около 18 лет назад. Вместе с тем только четверть респондентов указывает в ответах на потребление йодированной соли в течение более 10 лет.

Наибольшее количество респондентов ответило, что для профилактики йододефицита употребляют морепродукты — 58,3 % (95 % ДИ 46,78–69,9 %), йодированную соль в качестве средства для профилактики йододефицита отметила почти половина респондентов — 46,7 % (95 % ДИ 33,6–59,7 %), столько же отмечает использование йодированной соли для приготовления пищи дома.

Продемонстрированные результаты указывают на неустойчивость осознанного профилактического употребления йодированной соли в домохозяйствах и подтверждают необходимость продолжения реализации национальной стратегии йодной профилактики, а также дальнейшего информирования населения. В действительности в Республике Беларусь отмечается значительно более высокий уровень потребления йодированной соли, что подтверждается объемами ее продаж в торговой сети. По данным мониторинга в 2016–2017 гг. он составляет 81,5–71,2 % от общего объема, при этом количество проданной соли с природным содержанием йода (например, морской) при мониторинге не учитывалось [3, 4].

О высоком содержании йода в морской капусте осведомлены почти все респонденты — 96,7 % (95 % ДИ 93,4–99,9 %), при этом употребляют ее регулярно в пищу (несколько раз в неделю) только 4,2 % (95 % ДИ 0,0–23,8 %) и несколько раз в месяц 50,0 % (95 % ДИ 37,4–62,6 %).

Среди 66,4 % (95 % ДИ 56,0–76,7 %) респондентов распространено мнение, что йодированная соль требует каких-то особых условий хранения. В настоящее время для йодирования соли используют стабильное соединение — йодат калия — вместо использовавшегося ранее нестабильного летучего йодида калия, и из-за этого особые условия хранения (например, герметичная емкость или использование в течение короткого промежутка времени, после которого соль как источник дополнительного йода, становится бесполезной). Затрудняются ответить, является ли ставшая «модной» для употребления пищевая морская соль йодированной, половина — 50,8 % (95 % ДИ 38,3–63,4 %) респондентов и 15,8 % (95 % ДИ 0,0–32,7 %) считают морскую соль йодированной. Естественное содержание йода в пищевой морской соли, которая не подвергалась дополнительному обогащению, достаточно небольшое и ее употребление в рамках рекомендованной ВОЗ 5 г/сут не может восполнить дефицит йода. О существовании дополнительно обогащенной йодом морской соли осведомлены 70,8 % (95 % ДИ 61,2–80,5 %) респондентов, 40,8 % (95 % ДИ 27,1–54,6 %) уверены, что пищевая морская соль полезней обычной.

Опрос населения свидетельствует о недостаточном уровне знаний и отсутствии четкого понимания роли йодированной соли в профилактике йододефицитных заболеваний. Особую группу риска по развитию йододефицитных заболеваний могут составлять не только дети и беременные, но и лица, предпочитающие определенный образ питания (вегетарианцы, которые не употребляют продукты из мяса, птицы и рыбы, в т. ч. и реализуемые готовыми к употреблению в торговой сети, соблюдающие диету, например, бессолевую или с пониженным содержанием калорий, при которых ограничивается употребление хлебобулочных изделий, продуктов с повышенным содержанием соли, соусов и готовых к употреблению кулинарных изделий).

Предполагалось, что респонденты, у которых в семьях есть родственники с заболеваниями щитовидной железы ($n = 25$), будут демонстрировать более высокий уровень осведомленности о проблеме, чем респонденты, в семьях которых нет указанных заболеваний ($n = 95$). Однако в исследовании статистически значимого различия выявлено не было. В среднем правильно отвечают на $4,3 \pm 0,4$ вопроса из 10, раскрывающие уровень осведомленности о проблеме респонденты, у которых есть родственники с эндокринной патологией, а респонденты у которых в семьях нет родственников с заболеваниями щитовидной железы, на $4,2 \pm 0,3$ вопроса из 10 (различия статистически не значимы, $p = 0,8$). При этом наибольшее число респондентов 78,3 % (95 % ДИ 70,0–86,7 %) указали, что больше всего они доверяют информации, касающейся здоровья, полученной от лечащих врачей, и только 20,8 % (95 % ДИ 4,6–37,1 %) — размещенной в сети Интернет, что дает предположение об эффективности информационно-образовательной работы в организациях здравоохранения.

Отмечается тенденция, что респонденты с более высоким уровнем дохода на каждого члена семьи демонстрируют большее количество правильных ответов, однако статистически значимой корреляционной зависимости установлено не было; в среднем, не достигают больше половины правильных ответов.

Так, респонденты, указавшие доход меньше 500 руб. на каждого члена семьи ($n = 45$) и от 500 до 700 руб. ($n = 34$) отвечают правильно на $3,9 \pm 0,3$ и $4,1 \pm 0,3$ вопроса из 10 соответственно. Респонденты, указавшие доход от 700 до 1000 руб. на каждого члена семьи ($n = 29$) и свыше 1000 руб. ($n = 16$), отвечают правильно на $4,9 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,4$ вопроса из 10 соответственно. Однако было установлено, что респонденты, имеющие доход меньше 500 руб. на человека, демонстрируют статистически значимо более низкий уровень осведомленности, чем респонденты, указавшие доход от 700 до 1000 руб. на человека ($p = 0,03$). Возможно, отсутствие статистически значимых различий в других группах и корреляционной зависимости объясняется небольшой численностью выборки респондентов с высоким уровнем доходов.

Заключение. Результаты мониторинга показали низкий уровень осведомленности о проблеме нехватки йода и профилактике йододефицитных заболеваний среди населения и неустойчивые стратегии профилактического поведения, что дает предпосылки низкой результативности стратегий индивидуальной и групповой профилактики йододефицита, особенно в уязвимых группах населения.

Вместе с продолжением стратегии массовой профилактики, реализуемой через использование высококачественной стабильной йодированной соли при производстве пищевых продуктов и в системе общественного питания, необходимо поддержание широкой информационно-образовательной работы, особенно через медицинских работников, к которым население демонстрирует наиболее высокий кредит доверия.

Литература

1. Бережной, В. В. Интеллект ребенка и йодный дефицит: механизмы негативного влияния и пути профилактики / В. В. Бережной, М. Е. Маменко // Профилактикт. эндокринология. — 2014. — № 6 (62). — С. 41–45.
2. Герасимов, Г. А. Обзор возможных стратегий профилактики йодного дефицита в странах Юго-Восточной Европы и Центральной Азии: 2009–2016 / Г. А. Герасимов, Van der F. Naar, J. H. Lazarus // Клинич. и экспериментальная тиреоидология. — 2017. — Т. 13. — № 4. — С. 16–22.
3. Коломиец, Н. Д. Проблема дефицита йода и пути ее решения в Республике Беларусь / Н. Д. Коломиец [и др.] // Гигиена и санитария. — 2016. — № 95 (5). — С. 417–421.
4. Мохорт, Т. В. Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы / Т. В. Мохорт [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2018. — Т. 64, № 3. — С. 170–179.
5. WHO Guidelines «Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. — Geneva : WHO, 2014. — P. 1–45.

AWARENESS OF THE PROBLEM OF IODINE DEFICIENCY AMONG THE POPULATION OF THE CITY OF MINSK AND MINSK REGION

Volchenko A. N.¹, Kolomiets N. D.¹, Fedorenko E. V.², Mokhort T. V.³, Mokhort E. G.³, Petrenko S. V.⁴, Panasyuk Yu. V.⁵, Savich T. N.⁶

¹State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus;

²Republican Unitary Enterprise “The Scientific and Practical Center of Hygiene”, Minsk, Republic of Belarus;

³Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

⁴Educational Institution “International State Ecological Institute named after A. D. Sakharov Belarusian State University”, Minsk, Republic of Belarus;

⁵State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Oncology, Hematology and Immunology”, Borovlyani, Republic of Belarus;

⁶Institution of Health “3rd Central District Clinic Polyclinic of the Oktyabrsky District of Minsk”, Minsk, Republic of Belarus

According to experts of the World Health Organization in 2013, Republic of Belarus was assigned to a country with adequate iodine supply. However, in recent years, there has been a decline attention to problem of iodine deficiency in mass media, the cessation of social advertising about the benefits of iodized salt. The purpose of this study was to investigate awareness and attitude to iodine deficiency problem among population of Minsk and region without medical education ($n = 120$) using the questionnaire method. An insufficient (less than half of correct answers) level of awareness of population with different income levels and the instability of individual prevention practice were identified. The results confirm the validity of the implementation of mass iodine prophylaxis strategy on a national scale. The emerging reducing level of sustainable knowledge about problem of iodine deficiency among population requires activation network medical workers with the media.

Keywords: iodine, iodine deficiency, awareness.

Поступила 10.07.2018

ПАЗАРИТАРНЫЕ ИНВАЗИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Кузнецов О. Е., Гутько А. Г.

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

Реферат. Ежегодно в мире аскаридозом и энтеробиозом заражаются около 1 млрд человек. Часто инвазии встречаются у детей и являются фактором, способствующим развитию расстройств питания, дисфункции желудочно-кишечного тракта, интоксикации, сенсбилизации организма, ослабления иммунитета.

Гельминты, проникая в организм человека, обладают потенциальной способностью нарушать микрoэкологическое равновесие в просвете кишечника и вызывать дисбаланс микробной флоры. Информация о конкретном характере нарушений микробиоценоза кишечника при гельминтозах скудна. В работах последних лет, обобщающих очень большое количество источников литературы по гельминтологии, имеется упоминание о возможном влиянии гельминтов на кишечную микрофлору и отсутствии такого влияния. Роль, которую играют микроорганизмы комменсалы, обуславливает актуальность исследования микробиоценоза кишечника у детей с инвазией аскаридами и острицами.

Изменения экологии, широкое применение антибактериальных, иммунотропных и других лекарственных препаратов влияют на клинические проявления нематодозов, и обуславливают необходимость корректировки клинической картины гельминтозов в современный период.

Таким образом, оценка состояния микробиоценоза кишечника у детей с аскаридозом и энтеробиозом и особенностей их клинических проявлений в современный период, является актуальной задачей.

Ключевые слова: аскаридоз, энтеробиоз, микрофлора, микробиоценоз.

Введение. Одни из самых распространенных паразитарных заболеваний: аскаридоз и энтеробиоз. Ежегодно в мире аскаридозом и энтеробиозом заражаются около 1 млрд человек. Часто данные инвазии встречаются у детей и нередко являются фактором, способствующим развитию расстройств питания, дисфункции желудочно-кишечного тракта, интоксикации, сенсбилизации организма, ослаблению иммунитета [4].

Гельминты, проникая в организм человека, обладают потенциальной способностью нарушать микрoэкологическое равновесие в просвете кишечника и вызывать дисбаланс микробной флоры. Информация о конкретном характере нарушений микробиоценоза кишечника при гельминтозах скудна. В обзорных работах последнего десятилетия, обобщающих очень большое количество источников литературы по гельминтологии и микробиологии, имеется упоминание о возможном влиянии гельминтов на кишечную микрофлору либо нет никаких упоминаний о воздействии гельминтов на микробный пейзаж кишечника. Изменения экологии, широкое применение антибактериальных и прочих лекарственных препаратов, ряд других факторов влияют на клинические проявления нематодозов [3]. Роль, которую играют микроорганизмы комменсалы, обуславливает актуальность исследования микробиоценоза кишечника у детей с инвазией аскаридами и острицами [1, 2].

Изменения экологии, происшедшие в последние десятилетия, широкое применение антибактериальных, иммунотропных и прочих лекарственных средств и ряд других факторов влияют на клинические проявления нематодозов, и обуславливают необходимость корректировки клинической картины гельминтозов в современный период [3].

Цель работы — оценка состояния микробиоценоза кишечника у детей с аскаридозом и энтеробиозом и уточнение особенностей их клинических проявлений.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов клинико-лабораторного обследования 263 детей в возрасте 1–14 лет: проходивших плановое обследование на носительство гельминтов, а также обратившихся за медицинской помощью в связи с визуальным обнаружением гельминтов в стуле. Группы исследования: основная — 150 человек и группа сравнения — 113 человек.

Критерии включения в основную группу: наличие аскаридоза и/или энтеробиоза, доказанное путем выявления яиц гельминтов, либо визуального обнаружения в фекалиях самих половозрелых гельминтов. Критерии исключения из основной группы: анамнестические данные о перенесении в течение 1-го мес., предшествующего обследованию, кишечных инфекций, прием антибиотиков (других антимикробных средств), гормональных препаратов, зубиотиков в течение 1-го мес., предшествующего обследованию. У 116 детей основной группы был диагностирован аскаридоз, у 27 — энтеробиоз и у 7 — сочетание аскаридоза и энтеробиоза.

Состояние микробиоценоза кишечника оценено у детей обеих групп: стандартная методика (Грачева Н. М., 1986) в течение 2 ч с момента взятия материала. В содержимом кишечника определяли количество бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки, энтеро-, стафилококков, условно-патогенных лактозонегативных энтеробактерий (клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер и др.), грибов рода *Candida* и дрожжеподобных (характеристика микробиоценоза: кишечная палочка с нормальной ферментативной

активностью не менее 3×10^8 /г; кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью не более 10 % от общего количества кишечной палочки; % лактозонегативных энтеробактерий менее 5 % от общего количества кишечной палочки; негемолизирующих кокков (энтерококки, эпидермальный стафилококк и др.) менее 25 % от общей суммы микробов; бифидобактерий 10^8 /г и выше;

- лактобактерий (молочнокислых микробов) 10^6 /г и выше; отсутствие гемолизирующих стафилококков (*S. aureus* и др.); отсутствие гемолизирующей кишечной палочки; отсутствие грибов рода *Candida*.

Степень дисбактериоза у обследованных устанавливали в зависимости от выраженности микробиологических отклонений.

Критерий первой степени: присутствие какого-либо одного вида условно-патогенной флоры в количестве не более 15 % (негемолизирующих кокков до 50 %) на фоне нормального или незначительно сниженного количества бифидо- или лактобактерий и любого количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. Вторая степень дисбактериоза устанавливалась при всех вариантах отклонений от нормальных показателей. Третью степень дисбактериоза диагностировали при наличии снижения количества бифидобактерий ($<10^7$ /г) в сочетании с существенным снижением лактобактерий ($<10^5$ /г) независимо от других показателей микробиоценоза, либо в том случае, если суммарное количество условно-патогенной флоры (кроме негемолизирующих кокков) превышало 50 % независимо от других показателей микробиоценоза. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica».

Результаты и их обсуждение. Анализ данных и результатов клинического обследования показал, что часто у детей основной группы отмечались нарушения функции желудочно-кишечного тракта (75,3 %) и всевозможные аллергические реакции (71,3 %). Дисфункции пищеварительного тракта проявлялись неустойчивым стулом с примесью непереваренной пищи, слизи или «зелени» (44,0 %), склонностью к запорам (36,7 %), повышенным газообразованием, вздутием живота, урчанием, отрыжками (20,0 %), тошнотой и рвотой (19,3 %). У 44,0 % детей имели место нарушения аппетита: чаще аппетит был снижен или избирательный (36,0 %), реже — повышен (8,0 %). Нарушения ночного сна были у 54 % детей. 36 % отмечали зуд в перианальной области (на основании наблюдений родителей и наличия гиперемии и перианальной эскориации в момент осмотра). Сочетали несколько симптомов 138 детей (92,0 %), чаще проявления аллергии и дисфункции ЖКТ (50,0 %). У 90 % детей, страдающих гельминтозами, периодически отмечались боли в животе, возникавшие независимо от приема пищи, как правило, без конкретной локализации или локализованные в области пупка, боли исчезали без использования медикаментов или после приема сорбентов, спазмолитиков. У 5,3 % боли в животе носили постоянный характер, и эти дети госпитализировались для исключения острой хирургической патологии: одному ребенку проведена аппендэктомия.

У 19,3 % детей основной группы отмечались клинические признаки иммунологической недостаточности: 18 детей отнесли к группе длительно болеющих, 13 страдали стоматитами, гингивитами, 6 — кариесом, 3 — гнойничковыми заболеваниями кожи или слизистых оболочек.

При объективном осмотре отставание в физическом развитии установлено у 14,0 % детей, бледность кожного покрова, повышенная сухость кожи — у 8,0 %, запах изо рта — у 6,7 %, гиперсаливация — у 2,0 %. Болезненность при пальпации живота отмечалась в 50,0 % случаев (по ходу толстого кишечника).

Анализ клинических проявлений у детей с различными гельминтозами позволил достоверно утверждать, что при энтеробиозе чаще, чем при аскаридозе, отмечается нарушение ночного сна (74,1 и 49,1 % соответственно, $p < 0,02$).

Микробиоценоз у детей основной группы, страдающих разными гельминтозами, достоверно не различался. В целом отклонения от нормы были обнаружены у 149 детей. Наиболее частым нарушением, выявленным у 141 ребенка из основной группы (94,0 %), было снижение общего количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью (менее 300 млн/г), причем у 117 детей (78,0 %) количество такой кишечной палочки было снижено по сравнению с нормальными значениями в 2 раза и более (таблица 1). У 97 из 150 детей с гельминтозами (64,7 %) среди кишечной микрофлоры присутствовали в превышающих допустимые нормой количествах условно-патогенные грамотрицательные палочки (лактозонегативные энтеробактерии и/или гемолизирующая кишечная палочка) и/или кокковая флора, и/или грибы рода *Candida*. Причем у 54 детей (36,0 %) имело место сочетание различных видов условно-патогенных микроорганизмов. У 53 (35,3 %) условно-патогенные бактерии либо отсутствовали, либо не превышали нормальных значений. Из них у 27 (18,0 %) состояние бифидо- и лактофлоры было в норме, но определялось повышенное количество кишечной палочки со сниженной и низкое — с нормальной ферментативной активностью. У 25 (16,7 %) детей с отсутствием условно-патогенных микробов и нормальными количествами бифидобактерий и молочнокислых микробов единственными отклонениями от нормального микробиоценоза было снижение уровня кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. Отсутствовали изменения в микробном пейзаже только у одного ребенка из основной группы.

Таблица 1. — Распределение детей в зависимости от количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью при нематодозах

Количество кишечной палочки, млн/г	Параметры распределения	
	количество	%
0–50	68	45,3
51–100	32	21,3
101–150	17	11,3
151–200	13	8,7
201–250	9	6,0
251–299	2	1,3
>300	9	6,0

Оценка микробиологических отклонений у детей основной группы: дисбактериоз 1-й степени установлен у 55 детей (36,7 %), 2-й степени — у 40 (26,7 %) и 3-й степени — у 54 (36,0 %).

Наиболее частым нарушением микробиоценоза, выявляемым в группе сравнения, было присутствие в составе кишечной микрофлоры условно-патогенных микроорганизмов в количествах, превышающих допустимые значения. Такого рода нарушения были обнаружены у 65 детей (57,5 %), причем сочетания различных видов условно-патогенной микрофлоры были выявлены только у 22 детей (19,5 % по сравнению с основной группой, $p < 0,005$). У 3 детей (2,7 %) единственным отклонением от нормы было повышение уровня кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью. У 13 детей (11,5 %) в составе кишечной микрофлоры не отмечалось никаких изменений.

При сопоставлении результатов исследования микробиоценоза кишечника у детей основной группы и группы сравнения установлено, что у детей с кишечными нематодозами в микробном пейзаже существенно чаще определяется сниженное количество кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью и повышенное — с уменьшенной ферментативной активностью, присутствие кокковой флоры в количествах, превышающих нормальные значения, снижение уровня молочнокислых микробов и присутствие грибов рода *Candida* (таблица 2). В целом среди детей группы сравнения нормальный состав микрофлоры кишечника определялся достоверно чаще, чем у детей, страдающих гельминтозами.

Таблица 2. — Сравнительная оценка состояния микробиоценоза кишечника у детей с кишечными нематодозами и в группе сравнения

Параметры микробиоценоза кишечника	Количество детей (%) с отклонениями от нормы		p
	основная группа	группа сравнения	
Снижение общего количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью >300 млн/г	94,0	37,2	<0,00001
Повышение уровня кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью более 10 % от общего количества кишечной палочки	30,7	15,9	<0,006
Присутствие лактозонегативных энтеробактерий более 5 % от общего количества кишечной палочки	24,0	27,4	—
Присутствие гемолизирующей кишечной палочки в любом количестве.	30,0	24,8	—
Присутствие кокковой флоры в количествах, превышающих 25 % от общей суммы микробов	26,7	11,5	<0,002
Присутствие гемолизирующих кокков (<i>S. aureus</i> и др.) в любом количестве	20,0	13,3	—
Существенное снижение уровня бифидобактерий: на 2 порядка (10^7) и ниже	29,3	31,9	—
Существенное снижение содержания молочнокислых микробов (лактобактерий): на 2 порядка (10^5) и ниже	56,0	39,8	<0,02
Присутствие грибов рода <i>Candida</i>	8,0	0	<0,002
Всего детей с отклонениями показателей микробиоценоза от нормы	99,3	88,5	<0,0004

Таким образом, среди причин развития дисбактериоза кишечника следует учитывать инвазию *Ascaris lumbricoides* и *Enterobius vermicularis*.

Закключение. В настоящий период аскаридоз и энтеробиоз наиболее часто сопровождается всевозможными аллергическими проявлениями и функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, нарушением ночного сна, аппетита, признаками иммунологической недостаточности, перианальным зудом.

У детей, страдающих аскаридозом и/или энтеробиозом, характерно наличие нарушений микробиоценоза кишечника: уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью, увеличение количества кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью, повышенное количество кокковой флоры, снижение уровня молочнокислых микробов. Проявления дисбактериоза, встречающиеся у всех детей с аскаридозом и/или энтеробиозом, требуют включения в план лечения данных нематодозов эубиотиков.

Литература

1. Теоретические и прикладные проблемы паразитологии / С. О. Мовсесян [и др.] // Материалы Междунар. науч.-практ. конф. ерениции (Москва, 30 нояб. – 3 дек. 2010 г.). — М., 2010. — С. 35–39.
2. Копанев, Ю. А. Кишечная палочка в составе аутофлоры желудочно-кишечного тракта как показатель кишечных гельминтозов / Ю. А. Копанев, А. Л. Соколов, О. И. Любимова // Педиатрия. — 2000. — № 2. — С. 29–33.
3. Генис, Д. Е. Медицинская паразитология : учебник / Д. Е. Генис. — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 1991. — 240 с.
4. Третьякова, Т. Б. Паразитология / Т. Б. Третьякова, О. Г. Макеев, В. А. Буханцев. — Екатеринбург : Типография УГМА, 2007. — 90 с.

PARASITIC INVASATIONS IN CHILDREN

Kuznetsov O. E., Gutko A. G.

Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Republic of Belarus

About 1 billion people become infected with ascariasis and enterobiasis every year. Often, invasions occur in children and are a factor contributing to the development of eating disorders, dysfunction of the gastrointestinal tract, intoxication, body sensitization, and weakening of the immune system. Helminths, penetrating into the human body, have the ability to disrupt the micro-ecological balance in the intestinal lumen and cause an imbalance of the microbial flora. There is little information about the specific nature of intestinal microbiocenosis disorders in helminth infections. In the works of the last years there is a mention of the possible influence of helminths on the intestinal microflora. Ecological changes, the use of antibacterial, immunotropic and other drugs affect the clinical manifestations of nematodoses, and necessitate the correction of the clinical picture of helminthiasis in the modern period. Thus, the assessment of the intestinal microbiocenosis in children with ascariasis and enterobiasis and the characteristics of their clinical manifestations in the modern period is relevant.

Keywords: ascariasis, enterobiasis, microflora, microbiocenosis.

Поступила 23.07.2018

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СОВРЕМЕННЫХ ШКОЛЬНИКОВ НА ПРИМЕРЕ Г. МИНСКА

Солтан М. М., Чичко А. П.

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

Реферат. В последнее время наблюдается рост неинфекционной заболеваемости среди населения, в т. ч. детского. В работе приведены результаты изучения состояния здоровья 775 детей в возрасте 10–17 лет. Выявленные отклонения в состоянии здоровья школьников указывают на необходимость мониторинга состояния здоровья данного контингента и дальнейшего совершенствования профилактической и коррекционной работы.

Ключевые слова: состояние здоровья, школьники, группы здоровья, физическое развитие, индекс нездоровья, репродуктивное здоровье, профилактика.

Введение. Сохранение здоровья детей и подростков является приоритетным направлением социальной политики любого государства. Здоровье подрастающего поколения определяет трудовой и репродук-

тивный потенциал страны на перспективу, который влияет на экономическую стабильность и демографическую безопасность государства.

В последние десятилетия в Республике Беларусь, как и в других странах, отмечается рост неинфекционной заболеваемости (НИЗ) среди населения, в т. ч. детского [1, 3]. Потери здоровья и финансовые затраты вследствие распространенности НИЗ как на уровне индивидуума и семьи, так и системы здравоохранения, экономики страны в целом, представляют серьезную угрозу, что обуславливает необходимость принятия широкомасштабных мер в решении указанной проблемы [5].

Поэтому одной из актуальных задач профилактической медицины на современном этапе является выявление основных тенденций формирования здоровья подрастающего поколения под воздействием комплекса факторов и условий среды обитания с определением приоритетных направлений профилактической и коррекционной работы.

Цель работы — анализ основных показателей здоровья школьников 5–11-х классов, обучающихся в учреждениях общего среднего образования г. Минска.

Материалы и методы. Всего было обследовано 775 школьников в возрасте 10–17 лет, из них 50 % составили мальчики и 50 % — девочки. Сведения о состоянии здоровья были получены методом выкопировки данных из первичной медицинской документации с их последующим анализом. Оценка физического развития осуществлялась методом индексов (по индексу Кетле) [2]. Для количественной характеристики состояния здоровья рассчитывался интегральный показатель — индекс нездоровья [6]. Для раннего выявления отклонений в формировании репродуктивного здоровья подростков использовалась анкета для оценки состояния менструальной функции у девушек, разработанная Научно-исследовательским институтом гигиены и охраны здоровья детей и подростков Российской Федерации [4]. Полученные данные обработаны на IBM PC с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (Stat Soft inc.), MS Excel. Для оценки достоверности различий применялся критерий χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Здоровье человека может быть охарактеризовано широким кругом показателей. Основными статистическими показателями, используемыми для характеристики здоровья детской популяции, являются медико-демографические, распределение по группам здоровья, медико-статистические показатели заболеваемости, данные физического развития, сведения об инвалидизации [2].

Одним из основных показателей, объективно характеризующих величину здоровья и оперативно отражающих влияние факторов среды обитания, является физическое развитие. Чем более значительны нарушения в морфофункциональном статусе, тем больше вероятность возникновения заболевания [1]. В результате проведенных исследований было установлено, что дети с гармоничным физическим развитием составляют только 41,82 %. Дисгармоничное и резко дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела имеют 27,32 % обследованных, а за счет избытка массы тела — 30,86 %. При этом гармоничное физическое развитие достоверно чаще встречается у девочек, чем у мальчиков ($\chi^2 = 5,394$; $p < 0,05$). Школьники мужского пола достоверно чаще страдают избытком массы тела ($\chi^2 = 8,047$; $p < 0,005$).

К числу объективных показателей здоровья детей и подростков относится их распределение по группам здоровья. Как показали результаты нашего исследования, абсолютно здоровые дети (1-я группа здоровья) составляют всего лишь 12,65 %. Особое значение имеет выделение лиц со 2-й группой здоровья. Функциональные возможности детей, отнесенных к этой группе, снижены и при отсутствии должного медицинского контроля, адекватных коррекционных и лечебно-оздоровительных мероприятий у них существует высокий риск формирования хронической патологии. Среди обследованных школьников около половины составляют дети, имеющие 2-ю группу здоровья (49,92 %). Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что обследованный контингент характеризуется достаточно большой группой детей, имеющих хроническую патологию (37,44 %) с наличием полисистемных отклонений. Число детей с компенсированной хронической патологией, отнесенных к 3-й группе здоровья, составило 34,91 %. Школьники с хронической патологией в стадии суб- и декомпенсации (4-я группа здоровья) составили 2,53 % от общего количества обследованных детей.

Анализ гендерных различий распределения по группам здоровья показал, что среди мальчиков чаще встречались лица с функциональными отклонениями (56,91 против 43,09 % у девочек). Распространение хронической патологии в стадии компенсации, суб- и декомпенсации не имело гендерных особенностей и было выявлено у трети мальчиков и девочек. Формирование группы нездоровых школьников более выражено у мальчиков, по сравнению с девочками, что подтверждается количеством отклонений в состоянии здоровья в пересчете на одного ребенка (среди мальчиков — 2,24, среди девочек — 1,94).

При анализе распределения школьников по группам здоровья в зависимости от возраста выявлена следующая тенденция. С увеличением «школьного стажа» наблюдается сокращение группы абсолютно здоровых детей (с 18,9 % в 5 классе до 5,1 % в 11 классе) и рост числа школьников, имеющих функциональные отклонения и хронические заболевания. При этом количество детей с функциональными нарушениями

по мере получения образования сокращается с 49,1 % среди пятиклассников до 35,6 % среди обучающихся в 11-м классе. Удельный вес детей с компенсированной хронической патологией от общего числа обследованных в 5 и 11-х классах составляет 31,1 и 54,2 % соответственно. Школьники в возрасте 10–11 лет с хронической патологией в стадии суб- и декомпенсации составляют около 0,9 %, но к 17 годам этот показатель возрастает до 5,1 %.

При детальном анализе структуры хронической заболеваемости и морфофункциональных отклонений было выявлено следующее: ранговое 1-е место заняли болезни глаза (H00-H59) — 25,91 %; 2-е — заболевания костно-мышечной системы (M00-M99) — 20,74 %; 3-е — врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99) — 16,87 %; 4-е — болезни органов дыхания (J00-J99) — 9,93 %; 5-е — болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90) — 6,30 %. В ходе исследования было установлено, что регистрируемые отклонения со стороны зрительного анализатора чаще всего обусловлены миопией (69,81 %), нарушением рефракции и аккомодации (16,98 %), гиперметропией (9,43 %). В структуре нарушений опорно-двигательного аппарата преобладают сколиоз (39,3 %), плоскостопие (30,5 %) и нарушения осанки (30,2 %). На рисунке представлена динамика частоты выявления нарушений осанки и сколиоз у обследованных школьников в зависимости от возраста. Установлено, что распространенность сколиоза достоверно выше среди учащихся старших классов ($\chi^2 = 10,715$; $p < 0,001$). Обращает на себя внимание рост частоты выявленных нарушений костно-мышечной системы среди обучающихся 7–8 и 11-х классов, что можно связать с особенностями объема проведения профилактических осмотров детей в разных возрастных периодах.

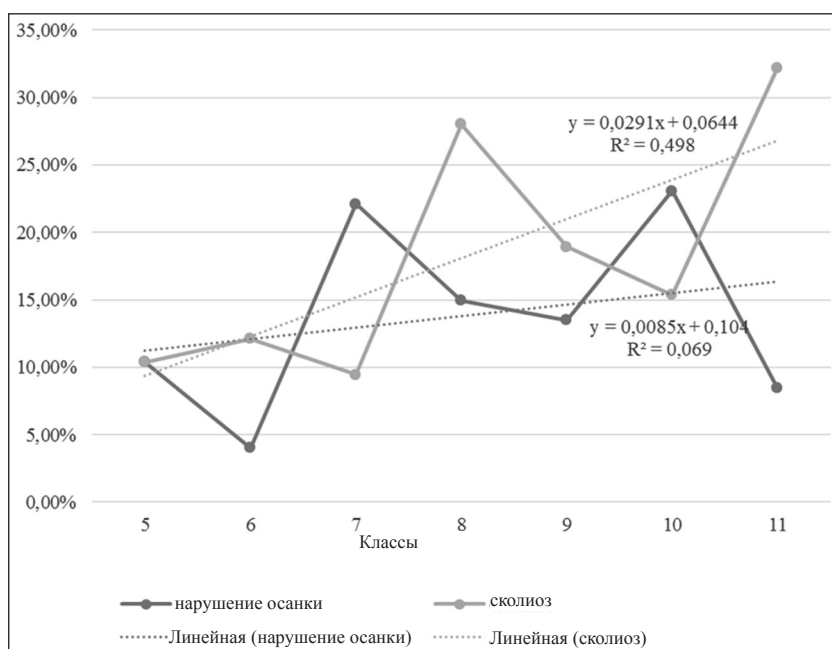


Рисунок — Динамика частоты выявления нарушений осанки и сколиоза среди обследованных школьников

Среди врожденных аномалий лидируют пороки сердца, составляющие 79,31 % и чаще всего представленные малыми аномалиями развития сердца (дополнительная хорда левого желудочка, открытое овальное окно). Отклонения со стороны дыхательных путей были связаны в основном с наличием хронического тонзиллита (45,45 %) и бронхиальной астмы (18,18 %). В структуре эндокринной патологии преобладали нарушения со стороны щитовидной железы (60 %).

Для полноценной количественной характеристики состояния здоровья детей на индивидуальном и коллективном уровнях по показателям морбидности нами был использован индекс нездоровья (Инз) [6]. Инз — это интегральный количественный показатель, указывающий на степень утраты здоровья (с учетом как собственно заболеваемости, так и донозологических функциональных отклонений, причем возможной их полиэтиологичности) отдельно взятого ребенка, определенных групп и целых коллективов детей и подростков. Значения индекса могут колебаться от 0 до 100, где 0 % — отсутствие изменений в состоянии здоровья, 100 % — наличие их со стороны всех обследуемых органов и систем. Согласно результатам нашего исследования индивидуальные показатели Инз колебались от 0 до 39 %. Среди всех обследованных школьников Инз, равный 0 (абсолютно здоровые дети), имели только 12,65 % детей. Потерю здоровья до 10 % мы

выявили у 29,51 % обследованных, от 10 до 20 % — у 42,53 %, свыше 20 % — у 15,31 % детей. В среднем потери здоровья обследуемого коллектива школьников составили 11,28 %.

При анализе возрастной динамики показателя «индекса нездоровья» среди обучающихся было выявлено следующее: наименьшая потеря здоровья наблюдается у детей в возрасте 12–13 лет и составляет 9,75 %, наибольшее значение этого показателя отмечено среди учащихся в возрасте 16–17 лет (14,55 %).

В динамике от 5 к 11-му классу число здоровых детей с Инз, равным 0, уменьшается с 20,75 до 5,08 % от общего числа обследованных школьников. Доля детей с потерей здоровья в пределах от 10 до 20 % снижается с 40,56 % (показатель Инз в 5-м классе) до 30,51 % (показатель Инз в 11-м классе). За время продвижения по ступеням общего среднего образования численность детей с индивидуальными показателями Инз свыше 20 % возрастает с 11,32 до 27,12 % среди учащихся 5 и 11-х классов соответственно. Выявлено, что удельный вес школьников с утратой здоровья более 10 % достоверно выше среди учащихся старших классов ($\chi^2 = 14,488$; $p < 0,001$).

Мы не выявили гендерных различий в показателях «индекса нездоровья»: потеря здоровья у девочек составила 11,24 %, у мальчиков — 11,37 %.

Широкая распространенность морфофункциональных отклонений и хронических заболеваний негативно влияет на формирование репродуктивного здоровья подростков [1]. Известно, что соматические заболевания, эндокринные нарушения у девочек в детском и подростковом возрасте приводят к неполноценному морфофункциональному развитию репродуктивной системы, вследствие чего растет гинекологическая заболеваемость, реализующаяся в детородном возрасте увеличением числа осложнений беременности и родов, бесплодием [4].

О гинекологическом статусе девушек-подростков судили по следующим данным анкетного опроса: возраст появления первой менструации, длительность МЦ и фазы менструации, их регулярность, объем кровопотери, наличие либо отсутствие болей внизу живота, их интенсивность. По результатам анкетирования выяснилось, что возраст менархе у опрошенных подростков колеблется от 9 до 15 лет и составляет в среднем 12,53 года. Длительность МЦ у девушек колеблется в достаточно широких пределах. По результатам анкетирования было выявлено, что МЦ длительностью 21–23 дня отметили 23,38 % девушек. На длительность МЦ менее 21 или более 35 дней указали около 17,74 % девушек. Продолжительность менструации более 7 или менее 1–2 дней отмечают у себя порядка 15,32 % опрошенных. При анализе структуры гинекологической патологии у девушек-подростков в преобладающем большинстве случаев выявлено нарушение МЦ по типу дисменореи — 74,19 %. В целом те или иные нарушения МЦ были выявлены у половины опрошенных девушек.

Заключение. Данное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Среди обследованного контингента группа абсолютно здоровых детей колеблется от 18,9 в 5-м классе до 5,1 % в 11-м классе.
2. Только около $\frac{2}{5}$ обследованных школьников имеют гармоничное физическое развитие.
3. Мальчики чаще страдают избытком массы тела.
4. Структура нарушений состояния здоровья обучающихся формируется в основном за счет болезней глаза, заболеваний костно-мышечной системы и врожденных аномалий.
5. У половины опрошенных девушек выявлены отклонения в формировании репродуктивной системы.
6. Использование индекса нездоровья как интегрального показателя здоровья каждого индивидуума анализируемой группы и коллектива в целом позволяет выявить группы риска и определить приоритетные направления лечебно-профилактических мероприятий.
7. Выявленные отклонения в состоянии здоровья школьников указывают на необходимость мониторинга состояния здоровья данного контингента и дальнейшего совершенствования профилактической и коррекционной работы.

Литература

1. Баранов, А. А. Медико-социальные проблемы воспитания подростков / А. А. Баранов, В. Р. Кучма, Л. М. Сухарева. — М. : НЦЗД, 2014. — 84 с.
2. Борисова, Т. С. Гигиеническая оценка состояния здоровья детей и подростков : метод. рекомендации / Т. С. Борисова, Ж. П. Лабодаева. — 3-е изд., доп. и испр. — Минск : БГМУ, 2017. — 50 с.
3. Здоровоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2016 г. — Минск : ГУ РНМБ, 2017. — 277 с.
4. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья детей и подростков : Федеральные рекомендации по оказанию медицинской помощи обучающимся, РОШУМЗ-25-2016 (версия 1.0). — М. : РОШУМЗ, 2016. — 26 с.
5. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь STEPS 2016. — ВОЗ : Страновой офис ВОЗ, Беларусь. — Минск, 2017. — 250 с.
6. Сбор, обработка и порядок представления информации для гигиенической диагностики и прогнозирования здоровья детей в системе «Здоровье — среда обитания» : инструкция 2.4.2.11-14-26-2003, утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.12.2003 № 152. — Минск, 2003. — 38 с.

HEALTH STATUS OF MODERN PUPILS ON THE EXAMPLE OF MINSK CITY

Soltan M. M., Chychko H. P.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Recently, there has been an increase in non-infectious morbidity among the population, including children. The aim of the work is to analyze the main indicators of pupil health in grades 5–11. The paper presents the results of a study of the health status of 775 children aged 10–17 years. Identified deviations in the health status of pupils indicate the need to monitor the health status of this contingent and further improve preventive work.

Keywords: health status, pupils, health groups, physical development, ill-health index, reproductive health, prevention.

Поступила 10.07.2018

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТНОГО ОПРОСА И ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ STEPS-ИССЛЕДОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Сачек М. М., Новик И. И., Писарик В. М., Кратенок В. Е., Хавратович В. М., Белькович Д. В.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В работе проведен сравнительный анализ распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний среди медицинских работников организаций здравоохранения городского уровня по результатам анкетного опроса и городского населения по результатам STEPS-исследования в Республике Беларусь. Полученные данные свидетельствуют о более низкой по сравнению с населением Беларуси распространенности факторов риска среди медицинских работников, но в то же время относительно высокой по сравнению с общепризнанными стандартами ВОЗ.

Ключевые слова: факторы риска, неинфекционные заболевания, анкетный опрос, медицинские работники, STEPS-исследование, городское население.

Введение. Здоровье людей, посвятивших свою профессиональную жизнь делу предупреждения и лечения заболеваний, должно быть в центре внимания как самих врачей, так и администрации лечебно-профилактических учреждений, а также системы здравоохранения в целом, ибо от уровня здоровья медицинских работников зависит эффективность врачебной деятельности, от которой в свою очередь зависит здоровье населения страны [1]. Исследования последних лет состояния здоровья медицинских работников выявили тенденцию к увеличению у них показателей заболеваемости и инвалидизации [2]. При этом лидирующие позиции у всего населения страны, в т. ч. медицинских работников, занимают неинфекционные заболевания (далее — НИЗ), на долю которых приходится 79,1 % смертности и 79,8 % бремени в структуре общей заболеваемости. НИЗ остаются основной причиной заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смертности населения Республики Беларусь [3].

Самые эффективные меры снижения распространенности НИЗ заключаются в предупреждении их развития, а именно, воздействии на популяционном и индивидуальном уровне на поведенческие факторы риска НИЗ: курение, употребление алкоголя, чрезмерное употребление соли, низкая физическая активность, избыточная масса тела, нездоровое питание. В связи с этим весьма актуально изучение распространенности факторов риска развития НИЗ как среди всего населения, так и среди медицинских работников, которые являются наиболее осведомленной категорией населения в вопросах вредного влияния факторов риска на развитие НИЗ и здоровье в целом.

На протяжении 2016–2017 гг. в Республике Беларусь проводилось широкомасштабное исследование распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний на общенациональном уровне «STEPS» [4]. В процессе STEPS-исследования была собрана социально-демографическая и поведенческая информация (потребление табака и алкоголя, рацион питания, физическая активность и др.), проведены антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии, артериальное давление (далее — АД) и частота сердечных сокращений), определены биохимические показатели (уровень глюкозы и холестерина в крови) [5]. Для участия в STEPS-исследовании было отобрано 5760 человек в возрасте 18–69 лет, эквивалентно распределенных по возрасту, полу и регионам Республики Беларусь. Используемый метод формирования выборки позволил распространить итоги выборочного наблюдения на всю генеральную со-

вокупность, т. е. результаты STEPS-исследования правомерно экстраполировать на все население Республики Беларусь в возрасте от 18 до 69 лет [6].

В рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить алгоритм оценки состояния здоровья медицинских работников» сотрудниками государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» был проведен анкетный опрос по оценке распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний среди медицинских работников, включающий вопросы, разработанные на основании инструмента STEPS-исследования.

Цель работы — сравнительный анализ распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний среди медицинских работников организаций здравоохранения городского уровня по результатам анкетного опроса и городского населения по результатам STEPS-исследования в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В анкетном опросе приняло участие 702 работника городских организаций здравоохранения (г. Минска, а также некоторых областных и районных центров Республики Беларусь) в возрасте от 19 до 69 лет. Полученные данные были использованы при сравнении с результатами STEPS-исследования для городского населения [5]. Обработка результатов осуществлялась на ПЭВМ с помощью пакетов прикладных программ MS Office и «Statistica».

Результаты и их обсуждение. Ниже представлены результаты сравнительного анализа распространенности факторов риска среди медицинских работников и городского населения по следующим группам: потребление табачных изделий и алкогольных напитков, особенности рациона питания (потребление фруктов, овощей, соли и соленых продуктов), уровень физической активности и антропометрические параметры, артериальное давление, уровень глюкозы и холестерина в крови.

В таблице 1 представлены результаты, касающиеся потребления табачных изделий и алкоголя. Как видно из таблицы 1, доля курящих среди медицинских работников ниже, чем среди городского населения (10,3 и 30,5 % соответственно). Средний возраст начала курения у медработников 18,9, а у городских жителей 17,3. Кроме того, курящие медицинские работники в среднем употребляют меньше табака (10,3 сигареты в день), чем городское население (14,4 сигареты в день).

Таблица 1. — Потребление табака и алкоголя. Результаты STEPS-исследования для городского населения и анкетного опроса медицинских работников (в скобках — 95 % доверительный интервал, далее — ДИ)

Показатель	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники
Доля курящих в настоящее время	30,5 % (28,3–32,6)	10,3 % (8,3–12,8)	50,0 % (46,2–53,7)	29,7 % (21,2–39,8)	13,3 % (11,1–15,4)	7,3 % (5,4–9,7)
Средний возраст начала курения, годы	17,3 (16,8–17,7)	18,9 (17,7–20,1)	16,7 (16,2–17,2)	18,4 (16,3–20,6)	19,8 (18,8–20,7)	19,2 (17,7–20,7)
Среднее количество промышленно произведенных сигарет, выкуриваемых в день	14,4 (13,6–15,2)	10,3 (8,5–12,1)	15,4 (14,6–16,3)	14,3 (11,3–17,4)	10,4 (9,1–11,7)	7,7 (5,8–9,6)
Доля лиц, непьющих на протяжении всей жизни	4,3 % (3,0–5,5)	15,2 % (12,8–18,1)	2,7 % (1,5–3,9)	11,0 % (5,9–19,2)	5,6 % (3,9–7,3)	14,9 % (12,3–18,0)
Доля лиц, употребляющих алкоголь в настоящее время (в течение последних 30 дней)	55,9 % (52,7–59,1)	57,8 % (53,7–61,9)	68,8 % (64,4–73,1)	76,3 % (65,8–84,3)	44,6 % (40,5–48,6)	54,9 % (50,4–59,3)
Доля тех, у кого был случай употребления большого количества алкоголя (6 стандартных доз и более за 1 случай за последние 30 дней)	21,4 % (19,1–23,7)	7,3 % (4,9–10,7)	37,5 % (33,5–41,6)	24,6 % (15,4–36,8)	7,2 % (5,5–8,9)	3,4 % (1,7–6,5)

Число лиц, употребляющих алкоголь, среди работников здравоохранения, незначительно выше. При этом доля лиц, непьющих на протяжении всей жизни, среди медицинских работников больше в 3 раза, чем среди городского населения, а тех, у кого был случай употребления большого количества алкоголя, ниже в 3 раза.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что медицинские работники в большей степени, чем городское население в целом, осознают вредность употребления табачных изделий, а также чрезмерного употребления алкогольных напитков.

В таблице 2 представлены результаты, касающиеся некоторых аспектов рациона питания. Как видно из данной таблицы, частота употребления фруктов и овощей в неделю примерно одинакова у городского населения и медицинских работников, однако среднее количество порций фруктов и овощей работники здравоохранения употребляют больше.

Таблица 2. — Рацион питания. Результаты STEPS-исследования для городского населения и анкетного опроса медицинских работников (в скобках — 95 % ДИ)

Показатель	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники
Среднее количество дней, когда употребляются фрукты (в неделю)	5,1 (4,9–5,2)	5,1 (5,0–5,3)	4,5 (4,3–4,7)	4,7 (4,3–5,2)	5,6 (5,4–5,7)	5,2 (5,0–5,4)
Среднее количество порций фруктов, употребляемых за день	1,7 (1,5–1,9)	2,1 (2,0–2,2)	1,4 (1,2–1,5)	2,3 (1,9–2,6)	2,1 (1,8–2,4)	2,1 (1,9–2,2)
Среднее количество дней, когда употребляются овощи (в неделю)	5,7 (5,5–5,8)	5,4 (5,3–5,6)	5,5 (5,3–5,7)	5,2 (4,7–5,6)	5,8 (5,7–6,0)	5,5 (5,4–5,7)
Среднее количество порций овощей, употребляемых за день	2,1 (1,8–2,5)	2,3 (2,1–2,4)	2,0 (1,7–2,2)	2,5 (2,1–3,0)	2,3 (1,9–2,7)	2,2 (2,1–2,4)
Доля тех, кто потреблял менее 5 порций фруктов и/или овощей в день	73,0 % (68,5–77,5)	78,3 % (75,0–81,3)	78,7 % (74,0–83,4)	75,3 % (65,1–83,3)	68,0 % (63,0–73,0)	78,8 % (75,2–82,0)
Доля тех, кто всегда или часто добавляет соль или соленый соус в пищу перед употреблением или досаливает в процессе еды	29,3 % (25,7–32,8)	42,3 % (38,7–46,0)	34,1 % (29,7–38,5)	46,2 % (36,3–56,3)	25,0 % (20,9–29,1)	42,0 % (38,1–46,0)
Доля тех, кто всегда или часто употребляет обработанные продукты с высоким содержанием соли	37,1 % (34,3–39,9)	23,9 % (20,9–27,2)	46,1 % (42,2–50,0)	36,3 % (27,1–46,5)	29,2 % (25,6–32,7)	22,5 % (19,3–26,0)

Доля медицинских работников — мужчин, употребляющих менее 5 порций фруктов и/или овощей в день, меньше, чем среди городского населения (75,3 и 78,7 % соответственно), а доля таких женщин, наоборот, больше (78,8 % женщин — работников здравоохранения и 68,0 % городских женщин из общей выборки STEPS-исследования).

Доля тех, кто всегда или часто добавляет соль или соленый соус в пищу перед употреблением или досаливает в процессе еды, среди работников здравоохранения значительно больше (42,3 и 29,3 % соответственно), но доля тех, кто всегда или часто употребляет обработанные продукты с высоким содержанием соли, среди медицинских работников меньше (23,9 и 37,1 % соответственно). Вероятно, большинство медицинских работников осознает опасность употребления большого количества обработанных продуктов с высоким содержанием соли (в частности, копченостей, разносолов и т. п.), но при этом добавляют в свою пищу соль и соленые соусы, т. е. не в полной мере оценивают опасность чрезмерного употребления собственно соли.

В таблице 3 представлены результаты, касающиеся физической активности и антропометрии респондентов.

Таблица 3. — Физическая активность и антропометрия. Результаты STEPS-исследования для городского населения и анкетного опроса медицинских работников (в скобках — 95 % ДИ)

Показатель	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники
Доля лиц с недостаточной физической активностью (<150 мин среднеинтенсивной деятельности в неделю или равносильной нагрузки)	12,8 % (10,6–14,9)	19,4 % (16,6–22,5)	12,1 % (9,4–14,7)	13,3 % (7,6–22,0)	13,4 % (10,7–16,0)	19,2 % (16,2–22,6)
Среднее время, потраченное на физическую активность в день	141,4 мин (45,0–320,6)	211,2 мин (188,2–234,2)	222,9 мин (60,0–360,0)	219,6 мин (167,9–271,3)	111,4 мин (40,0–261,4)	212,9 мин (187,1–238,6)
Доля тех, кто не занимается высокоинтенсивной физической деятельностью	82,8 % (80,5–85,0)	55,4 % (51,7–59,1)	71,3 % (67,7–74,9)	36,7 % (27,4–47,0)	92,9 % (91,1–94,6)	57,8 % (53,7–61,8)
Средний индекс массы тела — ИМТ (кг/м ²)	26,9 (26,6–27,2)	25,2 (24,8–25,6)	26,5 (26,1–26,8)	26 (25,1–26,9)	27,2 (26,8–27,7)	25,1 (24,7–25,6)
Доля тех, кто имеет избыточную массу тела (ИМТ ≥25 кг/м ²)	58,9 % (56,2–61,6)	47,3 % (43,5–51,2)	59,4 % (55,5–63,3)	64,9 % (53,8–74,7)	58,4 % (54,8–62,1)	45,2 % (41,2–49,3)
Доля лиц с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м ²)	25,8 % (23,6–28,0)	18,6 % (15,8–21,8)	20,2 % (17,2–23,2)	10,4 % (5,1–19,4)	30,8 % (27,8–33,8)	20,1 % (17,0–23,6)
Средняя окружность талии, см			91,6 см (90,5–92,7)	88,5 см (84,7–92,3)	86,5 см (85,2–87,7)	77,3 см (76,1–78,6)

Как показывает таблица 3, доля лиц с недостаточной физической активностью среди медицинских работников больше (19,4 и 12,8 % соответственно), но медицинские работники, занимающиеся физической активностью, тратят на физическую активность значительно больше времени, чем активная часть городского населения (211,2 мин в среднем в день за типичную неделю и 141,4 мин соответственно), в основном благодаря женщинам — работникам здравоохранения, которые тратят на физическую активность в среднем более 212 мин в день, в то время как мужчины — медицинские работники и городское население тратят сравнительно одинаковое количество времени на физическую активность. Среди медицинских работников меньше тех, кто не занимается высокоинтенсивной физической деятельностью (55,4 и 82,8 % соответственно). Средний индекс массы тела (далее — ИМТ) у медицинских работников меньше и соответственно меньше лиц с избыточной массой тела и ожирением. При этом доля мужчин — медицинских работников с ИМТ от 25 до 30 кг/м² (т. е. имеющих избыточную массу тела) больше, чем городских мужчин в общей выборке (64,9 и 59,4 % соответственно), а с ИМТ ≥30 кг/м² (т. е. имеющих ожирение) почти в два раза меньше (10,4 и 20,2 % соответственно). Что касается женщин, то среди медицинских работников ИМТ меньше, доля лиц с избыточной массой тела и ожирением также меньше, чем среди городских женщин. Средняя окружность талии у медицинских работников также меньше по сравнению с городским населением.

Таким образом, можно сделать вывод, что в целом медицинские работники ведут более активный образ жизни, однако доля среди них лиц с недостаточной физической активностью довольно высока (19,4 %).

В таблице 4 представлены результаты измерения систолического (далее — САД) и диастолического артериального давления (далее — ДАД). Как видно по данным, приведенным в таблице 4, среднее давление как САД, так и ДАД у медицинских работников ниже. Доля лиц с повышенным АД (САД ≥140 и/или ДАД ≥90 мм рт. ст. или использующих антигипертензивные медикаменты) среди работников здравоохранения также ниже (26,6 против 44,3 %), как и доля не принимающих антигипертензивные препараты при повышенном давлении (18,0 и 54,0 % соответственно), что указывает на более ответственное отношение медицинских работников к своему здоровью.

Таблица 4. — Артериальное давление. Результаты STEPS-исследования для городского населения и анкетного опроса медицинских работников (в скобках — 95 % ДИ)

Показатель	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники
Среднее значение САД (мм рт. ст.), включая тех, кто в текущее время принимает антигипертензивное лечение	133,9 (132,7–135,1)	120,1 (119,1–121,2)	135,6 (134,1–137,2)	125,9 (123,6–128,3)	132,4 (130,9–133,8)	119,2 (118,0–120,3)
Среднее значение ДАД (мм рт. ст.), включая тех, кто в текущее время принимает антигипертензивное лечение	84,6 (83,9–85,3)	77,3 (76,6–78,0)	85,6 (84,7–86,6)	81,0 (79,5–82,4)	83,7 (82,9–84,6)	76,7 (75,9–77,4)
Доля лиц с повышенным артериальным давлением (САД \geq 140 и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст. или использующих медикаменты)	44,3 % (41,6–47,0)	26,6 % (23,4–30,1)	44,9 % (41,0–48,9)	31,8 % (23,0–42,2)	43,7 % (40,7–46,8)	26,1 % (22,7–30,0)
Доля лиц с повышенным артериальным давлением (САД \geq 140 и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст., не принимающих антигипертензивное лечение)	54,0 % (50,1–57,8)	18,0 % (12,6–25,0)	66,9 % (61,5–72,3)	37,0 % (21,5–55,8)	42,3 % (37,8–46,8)	13,2 % (8,2–20,5)

В следующей таблице 5 представлены результаты измерения уровня глюкозы и холестерина в крови. Как показывает таблица 5, среднее значение уровня глюкозы в крови натошак практически одинаково во всех сравниваемых группах.

Таблица 5. — Биохимические показатели. Результаты STEPS-исследования для городского населения и анкетного опроса медицинских работников (в скобках — 95 % ДИ)

Показатель	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники
Среднее значение уровня глюкозы в крови натошак, включая тех, кто в текущее время принимает медикаменты от повышенного уровня глюкозы в крови	4,7 ммоль/л (4,6–4,8)	4,6 ммоль/л (4,6–4,7)	4,7 ммоль/л (4,6–4,8)	4,8 ммоль/л (4,6–4,9)	4,7 ммоль/л (4,6–4,8)	4,6 ммоль/л (4,5–4,7)
Доля лиц с нарушенной гликемией натошак (уровень глюкозы в плазме венозной крови \geq 6,1 и $<$ 7,0 ммоль/л)	4,4 % (2,9–5,9)	1,4 % (0,6–2,8)	4,5 % (2,9–6,1)	3,0 % (0,2–11,0)	4,4 % (2,5–6,3)	1,2 % (0,5–2,7)
Доля лиц с повышенным уровнем глюкозы в крови натошак (\geq 7,0 ммоль/л в плазме венозной крови) и те, кто в текущее время принимает медикаменты от повышенного уровня глюкозы в крови	3,0 % (2,2–3,9)	5,1 % (3,4–7,1)	2,9 % (1,6–4,1)	5,1 % (1,4–12,9)	3,2 % (2,2–4,2)	4,9 % (3,2–7,0)

Продолжение таблицы 5

Показатель	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники
Среднее значение уровня общего холестерина в крови, включая тех, кто в текущее время принимает медикаменты от повышенного холестерина в крови	4,7 ммоль/л (4,6–4,8)	5,2 ммоль/л (5,1–5,3)	4,5 ммоль/л (4,4–4,6)	5,2 ммоль/л (4,8–5,5)	4,8 ммоль/л (4,7–4,9)	5,2 ммоль/л (5,1–5,3)
Доля лиц с повышенным уровнем общего холестерина ($\geq 5,0$ ммоль/л) и те, кто в текущее время принимает медикаменты от повышенного холестерина в крови	36,8 % (34,0–39,6)	55,5 % (51,3–60,0)	32,2 % (28,3–36,1)	50,0 % (37,0–63,0)	40,9 % (37,5–44,3)	53,1 % (48,6–57,6)

Доля лиц с нарушенной гликемией натощак (уровень глюкозы в плазме венозной крови $\geq 6,1$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л) меньше среди работников здравоохранения, а доля лиц с повышенным уровнем глюкозы в крови натощак ($\geq 7,0$ ммоль/л в плазме венозной крови) и тех, кто в текущее время принимает медикаменты от повышенного уровня глюкозы в крови, больше среди медицинских работников. Полученные результаты указывают на более высокую осведомленность медицинских работников о собственном уровне глюкозы в крови и более ответственное отношение к этому факту, т. е. регулярному приему медикаментов.

Средние значения уровня общего холестерина в крови выше у медицинских работников (5,2 ммоль/л) по сравнению с городским населением (4,7 ммоль/л).

Доля лиц с повышенным уровнем общего холестерина ($\geq 5,0$ ммоль/л) и тех, кто в текущее время принимает медикаменты от повышенного холестерина, также выше среди работников здравоохранения. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой осведомленности (знают о повышенном уровне холестерина) и ответственности (принимают соответствующие лекарственные средства) медицинских работников по сравнению с городским населением.

Таблица 6 показывает обобщенные результаты, характеризующие наличие или отсутствие следующих факторов риска (далее — ФР):

- ежедневное потребление табака;
- потребление менее 5 порций фруктов и/или овощей в день;
- недостаточная физическая активность (< 150 мин среднеинтенсивной деятельности в неделю или равносильной нагрузки);
- избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²);
- повышенное артериальное давление (САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов).

Таблица 6. — Наличие факторов риска. Результаты STEPS-исследования для городского населения и анкетного опроса медицинских работников (в скобках — 95 % ДИ)

Показатель	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники
Доля лиц с отсутствием ФР	5,8 % (4,4–7,1)	11,0 % (8,8–13,5)	2,2 % (1,0–3,3)	5,5 % (1,8–12,5)	8,9 % (6,5–11,4)	11,8 % (9,3–14,6)
Доля лиц с тремя и более ФР в возрасте от 18 до 44 лет	23,7 % (20,3–27,2)	8,6 % (6,0–11,9)	32,9 % (27,6–38,2)	17,0 % (8,0–29,8)	14,9 % (11,4–18,4)	7,5 % (4,9–10,9)

Продолжение таблицы 6

Показатель	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники	городское население	медицинские работники
Доля лиц с тремя и более ФР в возрасте от 45 до 69 лет	55,9 % (52,1–59,7)	39,4 % (34,0–45,0)	61,3 % (56,4–66,3)	44,7 % (28,6–61,7)	51,5 % (46,7–56,3)	39,1 % (33,2–45,1)
Доля лиц с тремя и более ФР в возрасте от 18 до 69 лет	38,4 % (35,5–41,3)	22,6 % (19,6–25,9)	45,2 % (41,1–49,3)	28,6 % (19,3–39,0)	32,3 % (29,0–35,6)	22,0 % (18,7–25,6)

Как показывает таблица 6, ситуация по наличию ФР развития НИЗ среди медицинских работников значительно лучше, чем в целом по городскому населению страны. Среди них больше лиц без ФР и меньше с тремя и более ФР развития НИЗ, чем среди городского населения, что в целом указывает на более ответственное отношение медицинских работников к собственному здоровью. При этом доля лиц с тремя и более ФР развития НИЗ среди медицинских работников в возрасте от 18 до 69 лет составляет 22,6 %, т. е. почти $\frac{1}{4}$ медработников подвержена воздействию факторов риска НИЗ.

Заключение. Сравнительный анализ распространенности факторов риска развития НИЗ среди медицинских работников по результатам анкетного опроса и городского населения по результатам STEPS-исследования в Республике Беларусь позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Медицинские работники в большей степени, чем городское население в целом, осознают вредность употребления табачных изделий, а также чрезмерного количества алкогольных напитков.

2. Уровень потребления фруктов и овощей в среднем несколько выше у работников здравоохранения по сравнению с городским населением Республики Беларусь.

3. Большинство медицинских работников осознают опасность употребления большого количества обработанных продуктов с высоким содержанием соли (в частности, копченостей, разносолов и т. п.), но при этом добавляет в свою пищу соль и соленые соусы, т. е. не в полной мере оценивает опасность чрезмерного употребления собственно соли.

4. В целом медицинские работники ведут более активный образ жизни, однако доля среди них лиц с недостаточной физической активностью довольно высока (19,4 %).

5. Значения рассмотренных в настоящем исследовании антропометрических показателей (артериальное давление, индекс массы тела и окружность талии) среди медицинских работников в среднем ниже.

6. Медицинские работники показывают более высокую осведомленность о собственных уровнях глюкозы и холестерина в крови и более ответственное отношение к этому факту, т. е. регулярному приему медикаментов.

7. В целом среди медицинских работников наблюдается более низкий уровень распространенности факторов риска развития НИЗ, чем среди городского населения, но при этом довольно высокий по сравнению с общепринятыми стандартами ВОЗ.

Таким образом, медицинские работники в среднем проявляют большую осведомленность о вредности факторов риска НИЗ, характеризуются большей ответственностью за свое здоровье, что в целом соответствует их предназначению — лечить других людей, быть для них примером и формировать установки у пациентов на ведение здорового образа жизни.

Результаты данного исследования также указывают на относительно высокую по сравнению с общепризнанными стандартами ВОЗ распространенность факторов риска НИЗ среди работников здравоохранения, поэтому необходима постоянная работа, направленная на снижение распространенности факторов риска и стимулирование здорового образа жизни как среди медицинских работников, так и всего населения в целом. Кроме того, необходимо активное внедрение профилактических программ и программ по здоровому образу жизни на уровне учреждений здравоохранения и повышение роли и ответственности их руководителей в борьбе с распространенностью факторов риска НИЗ среди медицинских работников.

Литература

1. Условия труда и состояние здоровья работников здравоохранения / И. В. Суворова [и др.] ; Респ. науч.-практ. центр гигиены, Респ. ком. Бел. профсоюза работников здравоохранения. — Минск : Проф-Пресс, 2014. — 176 с.
2. Профессиональное здоровье работников здравоохранения амбулаторно-поликлинического звена / И. В. Суворова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-

практ. центр гигиены. Бел. науч. о-во гигиенистов; редкол. : Л. В. Половинкин [и др.]. — Минск : ГУ РНМБ, 2012. — Вып. 20. — С. 109–114.

3. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2016 г. — Минск : ГУ РНМБ, 2017. — 277 с.

4. Организация STEPS в Беларуси (Принцип поэтапной реализации мониторинга факторов риска неинфекционных заболеваний, разработанный Всемирной организацией здравоохранения) / И. И. Новик [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2017. — № 2. — С. 16–27.

5. Финальный отчет Европейского регионального бюро ВОЗ «Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь STEPS 2016» [Электронный ресурс] / Европейское региональное бюро ВОЗ, 2018. — Режим доступа : <http://www.euro.who.int/ru/countries/belarus/publications/prevalence-of-noncommunicable-disease-risk-factors-in-republic-of-belarus-steps-2016-2017>. — Дата доступа 30.05.2018.

6. Формирование репрезентативной выборки для STEPS-исследования в Республике Беларусь / Н. Н. Бондаренко [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2018. — № 2. — С. 30–38.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF NONCOMMUNICABLE DISEASES RISK FACTORS AMONG THE HEALTH CARE WORKERS BASED ON THE RESULTS OF A QUESTIONNAIRE SURVEY AND THE URBAN POPULATION BASED ON THE RESULTS OF STEPS-SURVEY IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Sachek M. M., Novik I. I., Pisaryk V. M., Kratenok V. E., Khauratovich V. M., Bialkovich D. V.

State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health”, Minsk, Republic of Belarus

A comparative analysis of the prevalence of noncommunicable diseases risk factors among the health care workers of urban health organizations based on the results of the questionnaire survey and the urban population on the results of STEPS-survey in the Republic of Belarus was conducted. The obtained data show that the prevalence of risk factors for the development of noncommunicable diseases is lower among the health workers compared to the urban population but at the same time relatively high compared to the generally recognized WHO standards.

Keywords: risk factors, noncommunicable diseases, questionnaire survey, health care workers, STEPS-survey, urban population.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА СКАРЛАТИНЫ В МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2000–2017 ГГ.

Ракова К. С.¹, Ханенко О. Н.²

¹ Учреждение здравоохранения «Могилевский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Могилев, Республика Беларусь;

² Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен анализ заболеваемости скарлатиной населения Могилевской обл. Республики Беларусь в 2000–2017 гг. Выявлена умеренная тенденция к снижению заболеваемости. Сезонный подъем заболеваемости включал период с 6 ноября по 17 июля и характеризовался более продолжительной длительностью — на 14 дней в неблагоприятные годы. Наибольшие показатели заболеваемости регистрировались среди лиц детского возраста 3–6 лет с удельным весом в структуре заболеваемости данной возрастной группы 79,6 % и среднемноголетним показателем заболеваемости 464,7 ‰/0000. Доля лиц из числа жителей городов в общей структуре заболевших составила 88 % при среднемноголетнем уровне заболеваемости в группе городского населения региона 29,5 ‰/0000.

Ключевые слова: скарлатина, особенности эпидемического процесса, Могилевская область Республики Беларусь.

Введение. Как известно, стрептококковые инвазивные инфекционные заболевания, вызываемые *Streptococcus pyogenes* серологической группы А, входят в число наиболее острых проблем здравоохранения по всему миру. При этом возрождение интереса к изучению скарлатины связано с активизацией эпидемического процесса и недавними сообщениями об увеличении заболеваемости и широкомасштабных вспышках в таких странах, как Великобритания, Южная Корея, Китай, что свидетельствует о необходимости продолжения и совершенствования эпидемиологического слежения за данной проблемой как на национальном, так и региональных уровнях стран, включая Республику Беларусь [1–3].

Цель работы — изучение проявлений эпидемического процесса скарлатины на территории Могилевской обл. в 2000–2017 гг.

Материалы и методы. Материалом для изучения проявлений эпидемического процесса явились данные официальной регистрации случаев скарлатины на территории Могилевской обл. Республики Беларусь за период с 2000 по 2017 гг. Анализ материалов по заболеваемости скарлатиной населения региона проводили с применением методов эпидемиологической диагностики [4]. Уровни общей заболеваемости в отдельных возрастных группах, а также среди городских и сельских жителей оценивали по показателям, рассчитанным на 100 тыс. населения для территории и соответствующей группы. Для расчета показателей инцидентности использовали данные о среднегодовой численности населения, представленные Национальным статистическим комитетом Республики Беларусь.

При ретроспективном анализе многолетней динамики заболеваемости действие случайных факторов исключали путем расчета и замены «выскакивающих» показателей по критерию Шовене. Для оценки роли постоянно действующих факторов определяли многолетнюю эпидемическую тенденцию. Оценка тенденции развития эпидемического процесса проводилась с учетом направленности и скорости изменений показателей заболеваемости. Тенденцию развития эпидемического процесса считали стабильной при среднем темпе прироста (далее — Тпр.) от 0 до $\pm 0,99\%$, умеренной при Тпр. от ± 1 до $\pm 4,99\%$, выраженной — Тпр. от $\pm 5\%$ и больше. Годами эпидемического благополучия считали годы, уровень заболеваемости скарлатиной в которые не превышал теоретического показателя, описывающего многолетнюю эпидемическую тенденцию в этот год. Годами эпидемического неблагополучия считали годы, уровень заболеваемости в которые был выше теоретического. Влияние периодически действующих факторов оценивали при анализе многолетней периодичности, определяя отклонения фактических показателей заболеваемости от теоретических значений, полученных при расчете линии многолетней эпидемической тенденции, с оценкой длительности и амплитуды периодов, фаз благополучия и неблагополучия.

Годовую динамику заболеваемости скарлатиной анализировали по типовым кривым (по среднему-голетнему показателю) и групповым кривым (за годы эпидемического благополучия и неблагополучия). В ходе анализа годовой динамики заболеваемости определяли месяцы максимальной и минимальной заболеваемости, сроки начала и окончания сезонного подъема, его продолжительность.

Полученные цифровые данные обработаны с использованием методов статистики, адекватных поставленным задачам и объемам выборочных совокупностей. Для оценки частоты и структуры изучаемых явлений рассчитывали относительные показатели (p) со статистическими ошибками (Sp). Различия между сравниваемыми относительными величинами определяли по значению t -критерия Стьюдента и уровню значимости (p), сравнивая его с критической величиной для соответствующего объема выборки.

Результаты и их обсуждение. На всем протяжении времени наблюдения продолжительностью 18 лет (2000–2017 гг.) эпидемический процесс скарлатины в Могилевской обл. характеризовался средним уровнем интенсивности. При этом показатели заболеваемости скарлатиной колебались от 16,1 $^{0}/_{0000}$ в 2015 г. до 43,2 $^{0}/_{0000}$ в 2001 г. Средний показатель заболеваемости составлял $23,8 \pm 6,9$ $^{0}/_{0000}$ (рисунок 1).

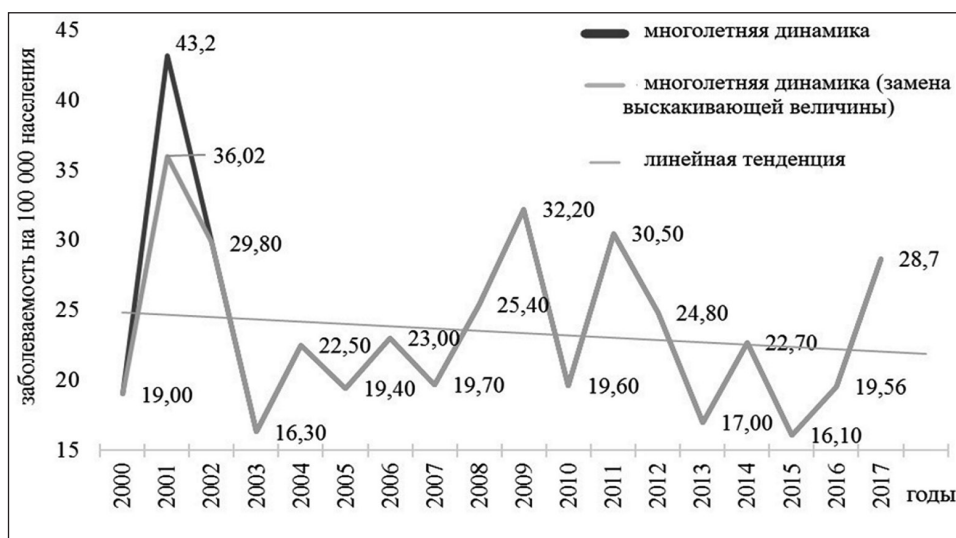


Рисунок 1. — Динамика заболеваемости и эпидемическая тенденция заболеваемости скарлатиной населения Могилевской обл. за период 2000–2017 гг.

В многолетней динамике заболеваемости скарлатиной за анализируемый период времени отмечалась умеренная эпидемическая тенденция (далее — МЭТ) к снижению, Тпр. $-1,4\%$, $p < 0,05$.

Периодичность эпидемического процесса в многолетней динамике заболеваемости проявлялась периодами колебаний от 2 до 7 лет с соответствующими чередованиями фаз роста и снижения заболеваемости преимущественно под действием круглогодичных факторов; средняя амплитуда периода составила 26,9 ‰. Следует отметить, что если не произойдет существенных изменений в ходе эпидемического процесса заболеваемости скарлатиной, то краткосрочный прогноз заболеваемости скарлатиной, выполненный методом экстраполяции, будет колебаться в пределах от 19,1 до 24,8 ‰ в 2018 г. (критерий достоверности 95 %).

С целью установления причинно-следственных связей в эпидемическом процессе и оценки значимости возможных факторов, влияющих на уровни заболеваемости в течение года, проведен анализ годовой динамики заболеваемости (далее — ГДЗ). Отмечено, что в течение года заболеваемость скарлатиной в Могилевской обл. за период с 2000 по 2017 гг. была подвержена сезонным колебаниям, что может быть связано с воздействием круглогодичных, сезонных и нерегулярных факторов. Так, анализ ГДЗ по типовой кривой, построенной по среднемноголетним данным, демонстрирует, что на протяжении года заболеваемость скарлатиной регистрировалась неравномерно и характеризовалась осенне-зимне-весенней сезонностью (рисунок 2).

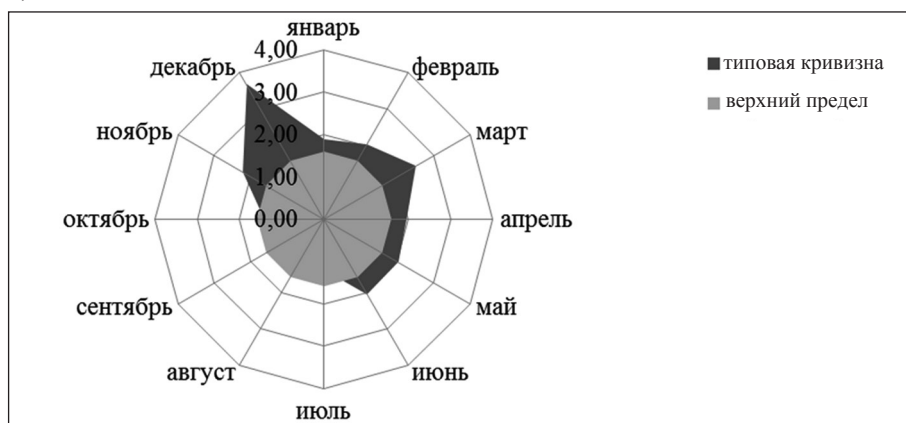


Рисунок 2. — Годовая динамика заболеваемости скарлатиной населения Могилевской обл. в 2000–2017 гг. (по типовой лепестковой кривой)

При этом установлено, что распределение заболеваемости в течение года было различным в годы неблагоприятия и благополучия, а ее уровни имели разницу по своей интенсивности (рисунки 3, 4).

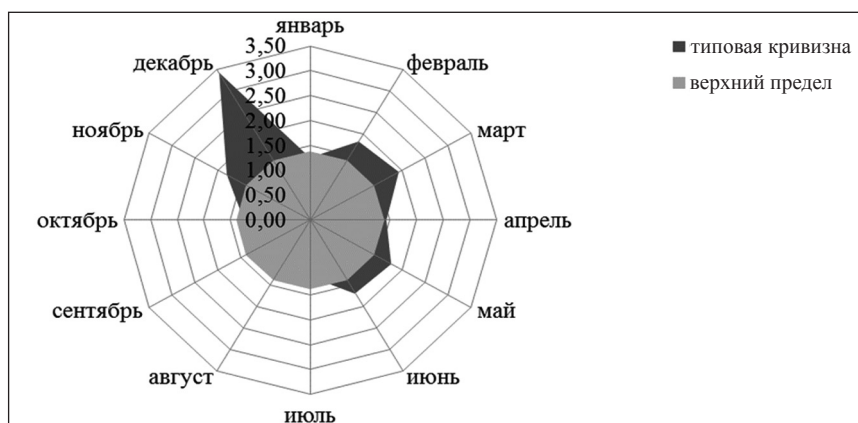


Рисунок 3. — Годовая динамика заболеваемости скарлатиной населения Могилевской обл. в годы благополучия в период 2000–2017 гг. (по индивидуальной лепестковой кривой)

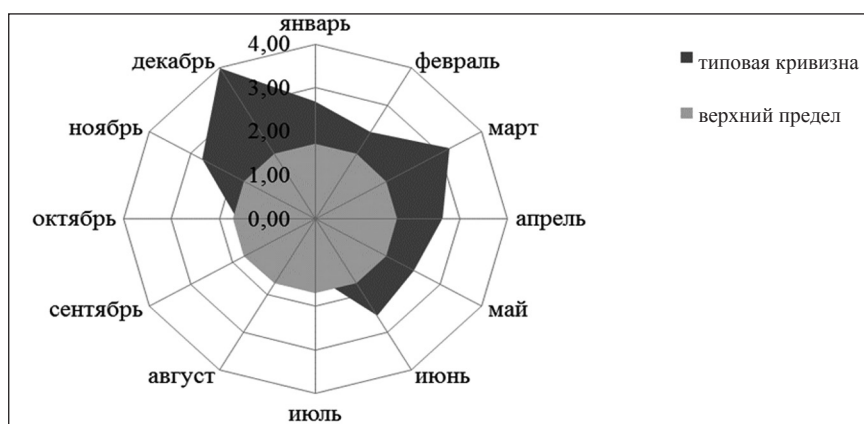


Рисунок 4. — Годовая динамика заболеваемости скарлатиной населения Могилевской обл. в годы неблагополучия в период 2000–2017 гг. (по индивидуальной лепестковой кривой)

Различия ГДЗ скарлатиной населения Могилевской обл. в годы эпидемического благополучия и неблагополучия можно объяснить различной силой влияния сезонных и круглогодичных факторов. Так, основываясь на результатах, полученных по среднемуголетним данным, вклад в эпидемический процесс круглогодичных факторов составил 72 %, сезонных — 28 %. Поэтому периодические подъемы и спады в ГДЗ происходили в основном под действием круглогодичных факторов, при этом в годы эпидемического неблагополучия влияние сезонных факторов увеличивалось до 33 %.

При постоянной ежемесячной регистрации случаев заболевания скарлатиной среди населения Могилевской обл. в ГДЗ минимальные показатели отмечены в августе, а максимальные в декабре. Так, минимальные показатели заболеваемости, характерные для августа, составили 1,1 и 0,8 ‰ — в годы эпидемического неблагополучия и благополучия соответственно. Максимальная заболеваемость, регистрируемая в декабре, в годы эпидемического благополучия была на уровне 3,4 ‰, а в годы неблагополучия — 4,0 ‰.

При этом сезонный подъем заболеваемости начинался с 6 ноября и длился до 17 июля, а в неблагополучные годы его длительность была на 14 дней продолжительнее по сравнению с благополучными годами (таблица).

Таблица — Даты начала и окончания сезонного подъема заболеваемости скарлатиной населения Могилевской обл. за 2000–2017 гг.

Параметры	Среднеголетние данные	Данные за годы благополучия	Данные за годы неблагополучия
Дата начала сезонного подъема	6 ноября	10 ноября	2 ноября
Дата окончания сезонного подъема	17 июля	17 июля	22 июля

Анализ заболеваемости скарлатиной населения Могилевской обл. в разрезе отдельных возрастных групп демонстрирует, что во все годы наблюдения синхронно, но с разной интенсивностью наиболее высокие показатели заболеваемости отмечались среди детского населения 3–6 лет (рисунок 5).

При этом суммарно за все годы наблюдения доля заболевших скарлатиной 3–6 лет составила 79,6 %, тогда как детей в возрастной группе до 2-х лет — 14,8 %, 7–14 лет — 5,5 %, а лиц старше 15 лет и взрослых — только 0,1 % от числа заболевших.

Среднеголетняя заболеваемость скарлатиной детей 3–6 лет составила 464,7 ‰ с умеренной тенденцией к снижению заболеваемости, Тпр. -3 %, $p < 0,05$ (рисунок 6).

По отношению к прямолинейной МЭТ выявлена периодичность с полным периодом продолжительностью 7–8 лет со средней амплитудой периода 585,6 ‰. Прогнозирование на 2018 г. методом экстраполяции показало, что вероятно продолжится фаза неблагополучия применительно к данной возрастной группе.

МДЗ скарлатиной в возрастной группе детей 0–2 лет неравномерно распределялась по годам и колебалась в пределах 207,6 и 27,6 ‰ — в 2013 и 2001 гг. соответственно (рисунок 7).

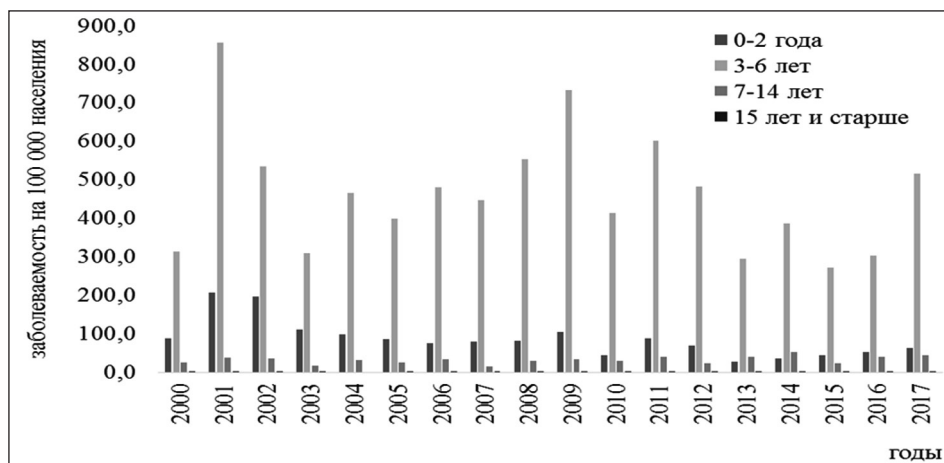


Рисунок 5. — Заболеваемость скарлатиной в возрастных группах населения Могилевской обл. в 2000–2017 гг.

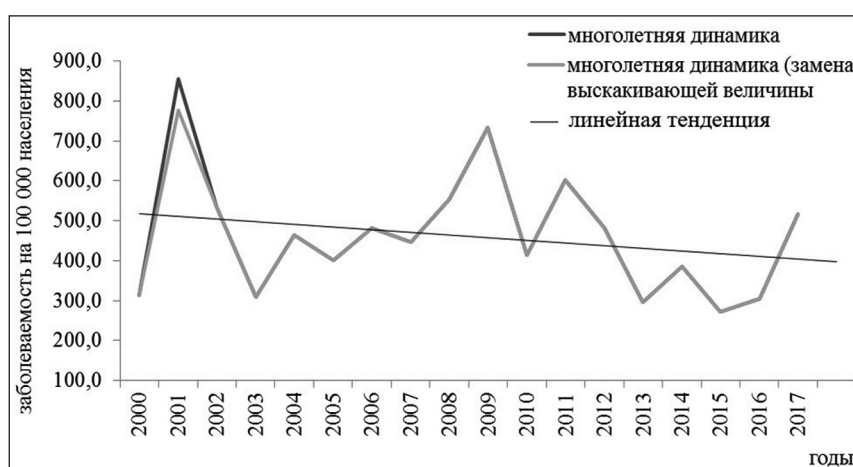


Рисунок 6. — Динамика заболеваемости и эпидемическая тенденция заболеваемости скарлатиной населения в возрастной группе 3–6 лет в Могилевской обл. в 2000–2017 гг.

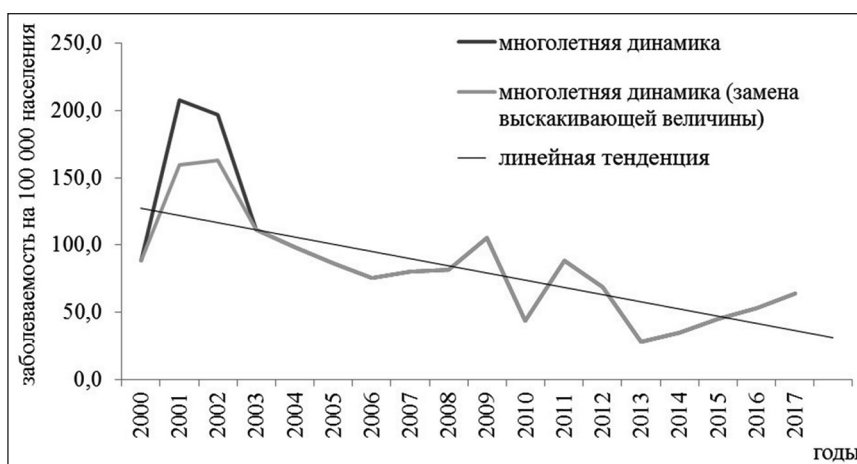


Рисунок 7. — Динамика заболеваемости и эпидемическая тенденция заболеваемости скарлатиной населения в возрастной группе 0–2 года в Могилевской обл. в 2000–2017 гг.

Среднеголетний уровень заболеваемости скарлатиной лиц 0–2 лет составил $86,5 \text{ }^0/0000$, многолетняя динамика характеризовалась выраженной эпидемической тенденцией к снижению, Тпр. -13% , $p < 0,05$. По отношению к прямолинейной МЭТ выявлена периодичность с полным периодом продолжительностью

6–7 лет со средней амплитудой периода 131,7 ‰. Прогнозирование на 2018 г. методом экстраполяции также продемонстрировало вероятное продолжение фазы неблагополучия.

Заболеваемость скарлатиной детей 7–14 лет неравномерно распределялась по годам при среднемноголетнем уровне заболеваемости 32,3 ‰ (рисунок 8).

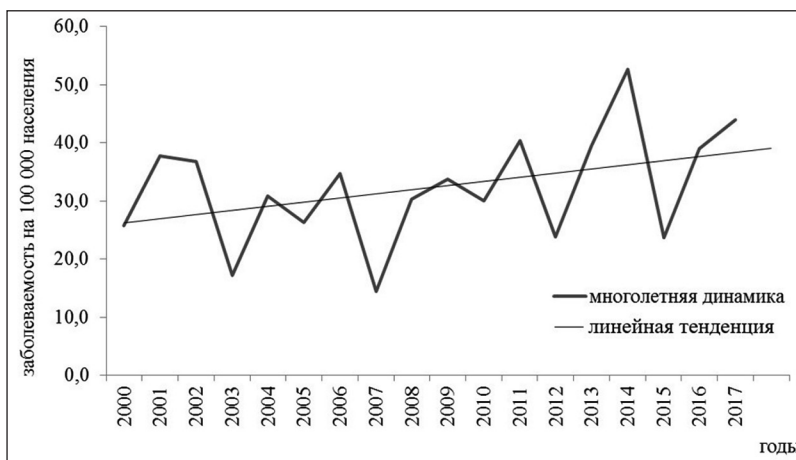


Рисунок 8. — Динамика заболеваемости и эпидемическая тенденция заболеваемости скарлатиной населения в возрастной группе 7–14 лет в Могилевской обл. в 2000–2017 гг.

Весь отрезок времени описывался линейной кривой, МЭТ характеризовалась умеренной тенденцией к росту заболеваемости, Тпр. +4 %, $p < 0,05$. Характер эпидемиологического процесса имел сложный ход: высокие подъемы заболеваемости происходили каждые 12–13 лет, небольшие подъемы с низкими уровнями заболеваемости внутри многогодичного цикла возникали через 5–6 лет.

Самые низкие показатели заболеваемости регистрировались в возрастной группе 15 лет, не превышая показатель 1,2 ‰ (пик приходился на 2000, 2008 и 2012 гг.) со среднемноголетним уровнем заболеваемости 0,4 ‰ (рисунок 9).

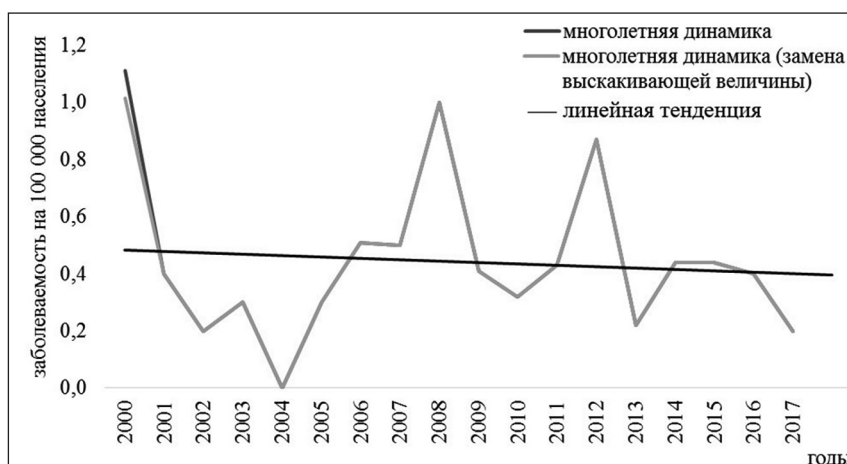


Рисунок 9. — Динамика заболеваемости и эпидемическая тенденция заболеваемости скарлатиной населения в возрастной группе 15 и старше лет в Могилевской обл. в 2000–2017 гг.

В данной возрастной группе отмечалась умеренная тенденция к снижению заболеваемости скарлатиной, Тпр. -2 %, $p < 0,05$. Ход эпидемиологического процесса на протяжении всего периода описывался двумя полными циклами спада и подъема заболеваемости 2001–2009 и 2009–2013 гг. длительностью 5–9 лет.

Анализ заболеваемости скарлатиной среди городского и сельского населения Могилевской обл., демонстрирует более высокую заболеваемость среди жителей городов, доля которых в общей структуре заболевших составила 88 %. При этом заболеваемость горожан в 4,5 раза превышала показатель среди жителей сельской местности, $p < 0,05$.

МДЗ среди городского населения неравномерно распределялась по годам и колебалась в пределах 56,7 и 16,5 ‰ — в 2001 и 2015 гг. соответственно. Среднемноголетний уровень заболеваемости для жителей городов Могилевской обл. составил 29,5 ‰. При этом установлено, что высокие уровни заболеваемости в 2001 г. были обусловлены действием т.н. «выспешечного» фактора. МЭТ характеризовалась умеренным темпом снижения Тпр. -3 %, $p < 0,05$, а многолетняя периодичность заболеваемости скарлатиной городского населения по отношению к прямолинейной МЭТ характеризовалась периодичностью с полным периодом продолжительностью 6 лет при средней амплитуде периода 39,8 ‰ (рисунок 10).

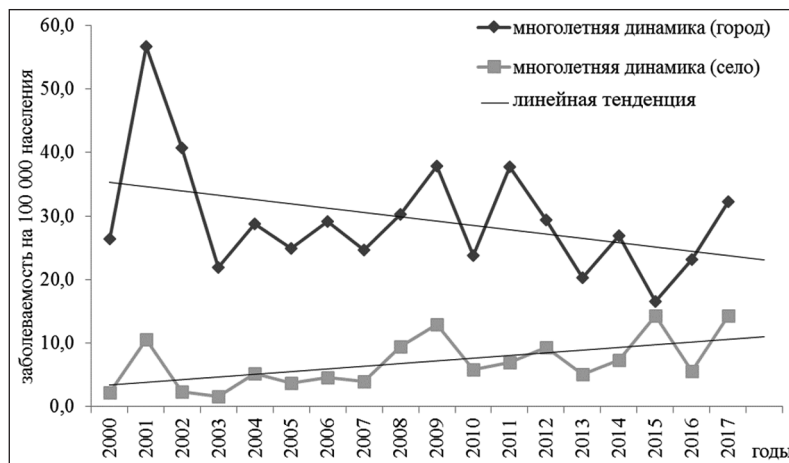


Рисунок 10. — Динамика заболеваемости и эпидемическая тенденция заболеваемости скарлатиной городского и сельского населения в Могилевской обл. в 2000–2017 гг.

МДЗ среди сельского населения также неравномерно распределялась по годам и колебалась в пределах 1,6–14,3 ‰ в 2003 и 2017 гг. соответственно. Среднемноголетний уровень заболеваемости среди сельских жителей составил 7,0 ‰. Продолжительность эпидемического цикла для данной группы составляла 4–6 лет при средней амплитуде периода 12,7 ‰. Многолетняя эпидемическая тенденция характеризовалась выраженным ростом с показателем Тпр. +12 % ($p < 0,05$), что объясняется повышением качества выявления и диагностики случаев заболеваний скарлатиной среди лиц, проживающих в сельской местности.

Заключение. Многолетняя динамика заболеваемости скарлатиной населения Могилевской обл. за период с 2000 по 2017 гг. характеризовалась умеренной эпидемической тенденцией к снижению, Тпр. -1,4 %, $p < 0,05$ с колебаниями инцидентности в от 43,2 ‰ в 2001 г. до 16,1 ‰ в 2015 г. при среднемноголетнем уровне заболеваемости 23,8 ‰. Периодичность эпидемического процесса в многолетней динамике заболеваемости проявлялась периодами колебаний от 2 до 7 лет с соответствующими чередованиями фаз роста и снижения заболеваемости преимущественно под действием круглогодичных факторов.

На протяжении года заболеваемость скарлатиной регистрировалась неравномерно и характеризовалась осенне-зимне-весенней сезонностью. Периодические подъемы и спады в ГДЗ происходили в основном под действием круглогодичных факторов, при этом в годы эпидемического неблагополучия влияние сезонных факторов увеличивалось до 33 %. В годовой динамике заболеваемости при постоянной ежемесячной регистрации случаев минимальные показатели заболеваемости отмечены в августе, а максимальные в декабре. При этом сезонный подъем заболеваемости начинался с 6 ноября и длился по 17 июля, а в неблагополучные годы его длительность была на 14 дней продолжительнее по сравнению с благополучными годами.

Наибольший вклад в общую заболеваемость скарлатиной на территории Могилевской обл. вносили лица детского возраста 3–6 лет с удельным весом в структуре заболеваемости данной возрастной группы 79,6 % и среднемноголетним показателем заболеваемости 464,7 ‰.

Анализ заболеваемости скарлатиной среди городского и сельского населения Могилевской обл. демонстрирует более высокую заболеваемость жителей городов, доля которых в общей структуре заболевших составила 88 % при среднемноголетнем уровне заболеваемости в группе городского населения региона 29,5 ‰ с умеренным темпом к снижению МЭТ, Тпр. -3 %, $p < 0,05$. В то же время среднемноголетний уровень заболеваемости среди сельских жителей области составил 7,0 ‰ с выраженной к росту МЭТ и Тпр. +12 %, $p < 0,05$.

Літэратура

1. Resurgence of scarlet fever in England, 2014–16: a population-based surveillance study// Lancet infection disease [Electronic resource]. - The Lancet infection disease, 2018. — Mode of access : [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30693-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30693-X/fulltext). — Date of access : 01.10.2018.
2. The resurgence of scarlet fever in China // The Lancet infection disease [Electronic resource]. — The Lancet infection disease, 2018. — Mode of access : [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30275-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30275-5/fulltext) — Date of access : 01.10.2018.
3. Kim, J. H. Increasing number of scarlet fever cases, South Korea, 2011–2016 / J. H. Kim, H. K. Cheong // Emerg. Infect. Dis. — 2018. — Vol. 24, № 1. — P. 172–173.
4. Эпидемиологическая диагностика : учеб. пособие / Г. Н. Чистенко [и др.] ; под ред. Г. Н. Чистенко. — Минск, 2007. — 148 с.

THE CHARACTERISTICS OF SCARLATINA EPIDEMIC PROCESS IN MOGILEV AREA IN 2000–2017

Rakova K. S.¹, Hanenko O. N.²

¹*Institution of Health “Mogilev Regional Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health”,
Mogilyov, Republic of Belarus;*

²*State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus*

An analysis of the incidence of scarlet fever in the Mogilev region of the Republic of Belarus in the years 2000–2017 was carried out. The moderate tendency to decrease in incidence is revealed. The seasonal rise in incidence included the period from November 6 to July 17 and was characterized by a longer duration — by 14 days in unfavorable years. The highest incidence rates were registered among a child of 3–6 years of age with a specific weight in the incidence structure of this age group of 79.6 % and an average multiyear incidence rate of 464.7⁰/0000. The share of persons from among the residents of cities in the region in the overall structure of the cases was 88 %, with the average long-term incidence rate in the group of the urban population of the region -29.5⁰/0000.

Keywords: scarlet fever, features of the epidemic process, Mogilev region of the Republic of Belarus.

Поступила 30.07.2018

**АНДРОГЕН-РЕЦЕПТОРНЫЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
В СЕМЕННИКАХ ПРИ ГАММА-ОБЛУЧЕНИИ И ТИРЕОИДНОЙ ГИПОФУНКЦИИ**

Попов Е. Г.¹, Милевич Т. И.¹, Чешик И. А.¹, Чантурия А. В.²

¹Государственное научное учреждение «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Влияние ионизирующего излучения (ИИ) в сочетании с инкорпорацией в организм радиоизотопов йода, как известно, опасно возникновением гипо- и гипертиреоидного состояний, а результирующие нарушения регуляторных воздействий гормонов щитовидной железы (ЩЖ) могут приводить к репродуктивным дисфункциям. Так, на определенном этапе сочетанное с внешним облучением поражение ЩЖ вследствие «йодного удара» после аварии на ЧАЭС явилось одной из причин эндокринных расстройств у пострадавшего населения зоны радионуклидного загрязнения (ЗРЗ), особенно младшего возраста; повысилась в ЗРЗ и частота репродуктивных дисфункций у обоих полов. Дело в том, что ИИ-индуцированная лабиализация мембран клеток в отдельные моменты способна резко усиливать приток стероидных гормонов в ткани (в частности андрогенов, *A*). Однако избыток *A* в гипоталамусе блокирует продукцию люлиберина, а в гипофизе тормозит синтез мРНК α - и β -субъединиц тиреотропного гормона (*ТТГ*), «повреждая» тиреоидную регуляцию, в т. ч. синтез половых гормонов — тестостерона (*T*) и эстрадиола (*E₂*). Итоговая «депрессия» уровней *T* и *E₂* усугубляет замедление анаболических (ростовых) процессов. С учетом того, что *E₂* необходим для синтеза *ТТГ* тиреотрофами гипофиза, его дефицит также привносит тиреоидные нарушения. Это раскрывает часть механизмов наблюдавшегося в ЗРЗ индуцирования гипогонадизма и гипотиреоидизма у облученных детей, — причины задержки их возрастного, полового и умственного развития. С учетом того, что эти процессы во многом связаны с регуляцией андрогенами, осуществляемой через их рецепторы, представляется актуальным исследование молекулярных характеристик рецепторов андрогенов в радиочувствительных семенниках после внешнего облучения в отношении оценки эффектов относительно малых доз 0,1÷1,0 Гр. Известно, что семенники являются гормон-(*A*)-зависимыми органами, и рецепторы андрогенов (*РА*) функционируют во всех типах клеток данного органа (Лейдига, Сертоли, миоидные, сперматиды, сперматоциты). В этой связи результаты данной работы представляют несомненный интерес, т. к. они показывают применимость измерения параметров *РА* для экспресс-оценки функционального состояния мужских гонад.

Ключевые слова: семенники, γ -радиация, тиреоидная гиподисфункция, рецептор андрогенов.

Введение. Влияние ионизирующего излучения в сочетании с инкорпорацией в организм радиоизотопов йода, как известно, опасно возникновением гипо- и гипертиреоидного состояний, а результирующие нарушения регуляторных воздействий гормонов щитовидной железы могут приводить к репродуктивным дисфункциям [1–4]. Так, на определенном этапе сочетанное с внешним облучением поражение ЩЖ вследствие «йодного удара» после аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) явилось одной из главных причин эндокринных расстройств у пострадавшего населения зоны радионуклидного загрязнения, особенно младшего возраста; повысилась в ЗРЗ и частота развившихся репродуктивных дисфункций у обоих полов [4–7]. Дело в том, что радиационно индуцированная лабиализация мембран клеток в отдельные моменты способна резко усиливать доступ стероидных гормонов в ткани (в частности андрогенов). Однако избыток *A* в гипоталамусе блокирует продукцию люлиберина, а в гипофизе тормозит синтез мРНК α - и β -субъединиц тиреотропного гормона, «повреждая» тиреоидную регуляцию, в т. ч. синтеза половых гормонов — тестостерона и эстрадиола [1]. Итоговая «депрессия» уровней *T* и *E₂* усугубляет замедление анаболических (ростовых) процессов. С учетом того, что *E₂* необходим для синтеза *ТТГ* тиреотрофами гипофиза, его дефицит также привносит тиреоидные нарушения. Это раскрывает часть механизмов наблюдавшегося в ЗРЗ индуцирования гипогонадизма и гипотиреоидизма у облученных в результате аварии на ЧАЭС детей и подростков, — причины задержки их возрастного, полового и умственного развития [1, 4, 6]. С учетом того, что эти процессы во многом связаны с регуляцией андрогенами (*A*), осуществляемой через их рецепторы, представляется актуальным исследование молекулярных характеристик рецепторов андрогенов в радиочувствительных семенниках после внешнего облучения в отношении оценки эффектов относительно малых суммарных доз диапазона 0,1÷1,0 Гр [1]. Известно, что семенники являются гормон-(*A*)-зависимыми органами, и рецепторы андрогенов функционируют во всех типах клеток данного органа (Лейдига, Сертоли, миоидные, сперматиды, сперматоциты и др.) [1]. В этой связи результаты данной работы несомненно интересны, поскольку они показывают применимость измерения параметров *РА* для экспресс-оценки

функционального состояния мужских гонад, что продемонстрировано на моделях экспериментального гипотиреозидизма крыс, сочетанных с воздействием ионизирующего излучения и подтверждено параллельным ультраструктурным исследованием образцов ткани семенников методом электронной микроскопии.

Цель работы — валидация биохимического подхода к экспресс-анализу функционального состояния семенников по параметрам рецепторов андрогенов.

Материалы и методы. Опыты проведены на лабораторных крысах-самцах «Вистар». В качестве главного объекта исследования выбраны семенники как радиочувствительный орган.

В работе использовали Na^{131}I («Изотоп», РФ); меченные тритием стероиды: 5- α -дигидро-/1,2,6,7- $^3\text{H}_4$ -тестостерон (^3H -ДГТ); с удельными активностями в зависимости от партии 2760÷4110 ТБк/моль; синтетический неметаболизируемый андроген [1] — 17- α - $^3\text{H}_3$ -метилтриенолон (^3H -МТ, ^3H -R1881) с удельной активностью 3182 ТБк/моль, немеченые R1881 («NEN», США) и/или 5- α -дигидротестостерон («Serva», Германия), трис-(оксиметил)-аминометан (трис-НCl), аprotинин, NaN_3 , («Ferak», Германия); мерсалиловая кислота, α -моногиоглицерин, декстран T70 активированный уголь Norit-A («Sigma», США); дитиотрейтол («Reanal», Венгрия); мерказолил («Акрихин», РФ); сцинтилляционная жидкость ЖС-8 («Монокристаллпре-актив», Украина); реактив Фолина («Анализ Х», Республика Беларусь); 2,5-дифенил-, 1,4-бис-2,5-дифенил-оксазолы (РРО, РОРОР), глицерин и другие вещества марки «хч» («Реахим», РФ).

Внешнее острое облучение животных проводили на установке Игур-01 («ИГУР», Беларусь) источником ^{137}Cs (дозы: 0,1 ÷ 1,0 Гр, мощность 10,33 × 10⁻⁴ Гр/с).

Экспериментальные гипотиреозидные состояния у крыс вызывались двумя способами: 1) внутрибрюшинной инъекцией водных растворов Na^{131}I из расчета 2,5 МБк/кг массы (0,5 МБк/особь одноразово) — через 7 сут после базовые уровни тиреоидных гормонов (T_3 , T_4) снижались до ~50 % от контроля; при этом согласно измерениям на «Atcam-300» («Ortec», США) и «LB4900B» («Nokia Electronics», Финляндия) итоговые накопленные дозы облучения составили: на ЩЖ ~95 Гр, на все тело ~0,17 Гр; 2) скормливанием мерказолила в количестве 10 мг/кг массы в смеси с творогом ежедневно в течение 21 сут (за этот период достигалось снижение базового уровня тиреоидных гормонов); при сочетанном действии ИИ и мерказолильной гипофункции (МГ) ЩЖ вначале фармакологически мерказолилом создавали гипотиреозидное состояние и на следующий 22 день после окончания кормления мерказолилом животных облучали на установке Игур-01 («ИГУР», Республика Беларусь) источником ^{137}Cs (дозы: 0,5 и 1,0 Гр, мощность 10,33×10⁻⁴ Гр/с). Поддерживающие количества мерказолила (5 мг/кг массы/сут) вводили до забоя под уретановым наркозом (0,1 г/100 г массы тела).

Для определения гормонов в сыворотке крови — тестостерона (T), тироксина (T_4) и трийодтирони-на (T_3) использовали РИА-наборы «Стерон-Т- ^{125}I » и «РИА- $T_4(T_3)$ -ПГ» (УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси», Республика Беларусь) при подсчете радиоактивности на счетчике «RiaGamma-1274» («LKB-Wallac», Финляндия).

Параметры PA (молекулярные характеристики: концентрация сайтов связывания ^3H -МТ — N_a , 10⁻¹³ моль/мг белка цитозоля; кооперативность между молекулами PA при связывании гормона [коэффициент Хилла] — n_{Hill} , ед. tg α ; степень сродства PA к А-гормону [равновесная константа ассоциации] — K_a , 10⁹ М⁻¹) измеряли в цитозоле радиолигандным методом со спектрометрией образцов на β -счетчике «Mark-III» («Tracor Analytic», США) согласно [5].

Ультраструктурное исследование образцов ткани семенников проводили с помощью принятых в электронной микроскопии методов: кусочки ткани семенника фиксировали в течение сут в 2,5 % растворе глютарового альдегида на 0,05 М какодилатном буфере, дофиксировали в 1 % растворе четырехокси-осмия, обезвоживали и заливали смесью эпона и аралдита; ультратонкие срезы, изготовленные серийно на ультратоме LKB-IV (LKB, Швеция), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, а изучали в режиме трансмиссии на электронном микроскопе JEM-100 CX (Япония) при различных увеличениях (4000÷30000).

Результаты и их обсуждение.

Характеристики рецепции андрогенов после внешнего γ -облучения

Можно видеть (таблица 1), что действие 0,1 Гр практически не сказывается на параметрах рецепторов (PA), за исключением срока 3 сут после воздействия, когда концентрация сайтов рецепции снижена на 18 %. В то же время дозовые нагрузки 0,25÷1,0 Гр значительно отличаются по направленности последствий — тогда как на 3 и 30 сут доза 0,25 Гр обуславливает снижение количества PA (N_a 62÷66 % от контроля), дозы 0,5 и 1,0 Гр вызывают подъем концентрации PA в цитозоле (N_a →163÷236 %). При последующем наблюдении (90→365 сут) после 0,25 Гр концентрация сайтов PA «стабилизируется» и не отличается от контрольных значений, в то время как после 0,5 Гр и 1,0 Гр содержание сайтов PA в цитозоле «колеблется», к 180 сут снижаясь в 1,4 и 2,3 раза соответственно. Однако если после дозовой нагрузки 0,5 Гр к окончанию годового срока наблюдения величины N_a имеют тенденцию к нормализации, то при 1,0 Гр данный параметр

ниже контрольных значений в 2,2 раза. Измерения сродства **РА** к гормону (**Ка**) достоверных отклонений от нормы в этой серии экспериментов не выявляют. Коэффициент Хилла (Γ_{Hill}) — величина, характеризующая кооперативность **РА** в связывании андрогенов, зарекомендовала себя как чувствительный маркер экспериментальных воздействий. Так, к срокам 3, 10, 30-е сут максимальное снижение (в 1,8÷2,1 раза) величин Γ_{Hill} (причем безотносительно дозы в исследованном диапазоне) установлено при 0,5÷1,0 Гр; параллельно при дозах 0,10÷0,25 Гр Γ_{Hill} снижаются меньше (в 1,3 раза). В последующем к 90 сут наблюдения значения Γ_{Hill} нормализуются и достоверно не отличаются от контрольных. Исключение составляют 180 и 365 сут при дозе 1,0 Гр, когда значения Γ_{Hill} остаются достоверно снижены (в 1,7÷1,9 раза).

Таблица 1. — Параметры рецепторов (**РА**) семенников** в зависимости от сроков после воздействия γ -облучения мощностью $10,33 \times 10^{-4}$ Гр/с ($M \pm m$)

Срок***, сут	Параметр РА	Варианты опытов				
		Контроль	0,10 Гр	0,25 Гр	0,50 Гр	1,00 Гр
3	N_a	5,82±0,26	4,79±0,28*	3,66±0,51*	9,49±0,57*	12,88±0,41*
	K_a	0,56±0,12	0,49±0,16	0,61±0,20	0,53±0,04	0,55±0,07
	Γ_{Hill}	2,08±0,23	1,63±0,18*	1,51±0,16*	1,20±0,05*	1,18±0,05*
30	N_a	5,80±0,17	4,64±0,67	3,81±0,49*	13,71±0,44*	12,32±0,65*
	K_a	0,58±0,13	0,57±0,10	0,48±0,15	0,52±0,03	0,53±0,04
	Γ_{Hill}	2,11±0,20	1,62±0,30	1,55±0,18*	1,00±0,09*	1,01±0,29*
90	N_a	5,62±0,13	5,82±0,17	4,82±0,29*	7,12±0,29*	7,64±0,23*
	K_a	0,50±0,10	0,66±0,12	0,59±0,20	0,56±0,14	0,52±0,12
	Γ_{Hill}	2,03±0,34	1,89±0,33	1,84±0,22	1,67±0,24	1,78±0,33
180	N_a	5,18±0,16	5,88±0,36	5,44±0,35	3,73±0,56*	2,26±0,88*
	K_a	0,54±0,09	0,66±0,12	0,65±0,19	0,62±0,18	0,49±0,07
	Γ_{Hill}	2,14±0,20	2,10±0,11	2,12±0,17	1,72±0,24	1,21±0,19*
365	N_a	4,58±0,23	4,97±0,44	5,05±0,18	6,02±0,27*	2,07±0,56*
	K_a	0,41±0,15	0,56±0,20	0,71±0,16	0,50±0,17	0,57±0,08
	Γ_{Hill}	1,93±0,27	2,03±0,08	1,99±0,10	1,85±0,09	1,03±0,14*

* — различия достоверны относительно контроля при $p < 0,05$;
 ** — возраст крыс-самцов к началу экспериментов — 3 мес.;
 *** — срок после внешнего γ -облучения.

Примечания:

- 1) N_a — [$\times 10^{-13}$ моль 3H -**MT** на мг белка цитозоля];
- 2) Γ_{Hill} — [ед. tg α];
- 3) K_a — [$\times 10^9$ M⁻¹].

Динамика рецепторов андрогенов в цитозоле после инкорпорации ^{131}I

Результаты мониторинга сайтов рецепции тканей семенников показывают, что после введения животным радиойода концентрация **РА** в цитозоле снижается и к 30-м сут достигает ~24 % от интактного контроля (что, как полагают, связано с резким снижением синтеза белка **РА de novo** [1]). При этом судя по величинам N_a в контроле 2 воздействие внешнего ИИ первоначально приводит лишь к выходу **РА** из ядра и наружных клеточных мембран с накоплением неактивных **РА**-мономеров в цитозоле [1]). Далее после инкорпорации ^{131}I наблюдается постепенное, но неполное восполнение пула **РА**: с 24 до 28 % от контроля к 90-м сут, до 54 % — к 180-м сут, до 78 % — к 365-м сут. Следует отметить снижение с увеличением возраста крыс (т. е. в процессе позднего онтогенеза) самих контрольных значений N_a (таблица 2).

Таблица 2. — Динамика изменения концентрации рецепторов андрогенов у крыс** после воздействия γ -облучения ($10,33 \times 10^{-4}$ Гр/с) и инкорпорации ^{131}I (500 кБк/особь) ($M \pm m$)

Условия опыта	Содержание андроген-рецепторных сайтов, N_a [10^{-13} моль $^3\text{H-MT}$ на мг белка], в разные сроки после γ -облучения и введения ^{131}I			
	30 сут	90 сут	180 сут	365 сут
Контроль 1 (интактный)	5,82±0,26	5,62±0,13	5,18±0,16	4,58±0,23
Контроль 2	13,71±0,44* 235,6 %***	7,12±0,29*	3,73±0,56*	6,02±0,27*
Опыт 1	1,36±0,23* 23,4 %***	1,48±0,21*	2,91±0,49*	3,68±0,16*
Опыт 2	2,23±0,30* 38,3 %***	2,91±0,46*	3,07±0,40*	2,66±0,51*

* — различия статистически достоверны относительно контроля ($p < 0,05$);
 ** — возраст самцов крыс «Вистар» к началу эксперимента составлял 3 мес.;
 *** — % от контрольных значений.

Примечания:

- 1) контроль 2 — (0,5 Гр);
- 2) опыт 1 — (^{131}I);
- 3) опыт 2 — (0,5 Гр + ^{131}I).

Динамика параметров цитозольных рецепторов андрогенов при гипофункции щитовидной железы, вызванной мерказолилом

Изучение динамики параметров PA в семенниках после сочетанных воздействий в экспериментальной модели гипотиреоза, вызванного мерказолилом (МГЦЖ), и острого внешнего γ -облучения (таблица 3) свидетельствует о том, что гипотиреоидное состояние *per se* влечет за собой резкое снижение уровней концентрации PA в клетках: через 3 и 30 сут наблюдения соответствующие величины удельного содержания сайтов рецепции андрогенов (N_a) достигают ~ 40 и 62 % от контроля, а к 90, 180-м сут — 75 и 73 %, т. е. «временная компенсация» незначительна. При этом сродство рецепторных белков к гормону (K_a) в вариантах исследований не претерпевает достоверных изменений, однако позитивная кооперативность у PA «теряется» (к 90 сут $\mu_{\text{HSH}} 2 \rightarrow 1$ ед.). В сочетании с облучением от γ -источника этот эффект в отношении PA -параметров усугубляется по мере прироста радиационной нагрузки. При введении мерказолила в сочетании с острым внешним γ -облучением эффект еще более драматичен — наблюдается первоначальное падение уровня содержания PA до 16 % от контроля (МГЦЖ+1,0 Гр на 3-е сут после облучения) и если у животных при введении только мерказолила через 1 мес. наблюдается заметная реконвалесценция ($[PA] \rightarrow 80 \dots 84$ % от контроля), то после сочетанного воздействия восстановительные процессы идут в 1,5–2 раза медленнее.

Таблица 3. — Параметры рецепторов андрогенов (PA) крыс** под влиянием МГЦЖ и внешнего γ -облучения ($M \pm m$)

Срок***, сут	Параметр PA	Условия эксперимента					
		МГЦЖ	МГЦЖ +0,5 Гр	МГЦЖ +1,0 Гр	контроль		
					0,5 Гр	1,0 Гр	интактный
3	μ_{HSH}	1,20±0,05*	1,02±0,08*	1,04±0,11	1,20±0,05*	1,18±0,05*	2,08±0,23
	K_a	0,62±0,13	0,63±0,23	0,60±0,29	0,53±0,04	0,55±0,07	0,54±0,12
	N_a	2,15±0,44*	2,24±0,31*	0,89±0,29*	9,49±0,57*	12,88±0,41*	5,62±0,26
30	μ_{HSH}	1,59±0,14*	1,04±0,10*	0,91±0,23*	1,00±0,09*	1,01±0,29*	2,11±0,20
	K_a	0,55±0,12	0,54±0,09	0,27±0,08*	0,52±0,03	0,53±0,04	0,58±0,13
	N_a	3,34±0,38*	4,65±0,48	1,85±0,52*	13,71±0,44*	12,32±0,65*	5,39±0,47
90	μ_{HSH}	1,04±0,25*	1,28±0,32*	1,07±0,15*	1,67±0,24	1,78±0,33	2,03±0,34
	K_a	0,44±0,06	0,49±0,19	0,38±0,12	0,52±0,14	0,52±0,12	0,50±0,10
	N_a	4,12±0,42*	4,94±0,33	2,06±0,48*	7,12±0,29	7,64±0,32*	5,17±0,43

Продолжение таблицы 3

Срок***, сут	Параметр <i>РА</i>	Условия эксперимента					
		МГЦЖ	МГЦЖ +0,5 Гр	МГЦЖ +1,0 Гр	контроль		
					0,5 Гр	1,0 Гр	интактный
180	<i>Л_{нш}</i>	1,88±0,12	1,55±0,23*	1,14±0,15*	1,72±0,24	1,21±0,19*	2,14±0,20
	<i>К_а</i>	0,55±0,22	0,62±0,10	0,52±0,09	0,62±0,18	0,49±0,07	0,54±0,11
	<i>Na</i>	4,14±0,34*	3,07±0,24*	2,38±0,54*	3,73±0,56*	2,26±0,88*	4,85±0,49

* — различия статистически достоверны относительно контроля ($p < 0,05$);
 ** — возраст самцов крыс «Вистар» к началу эксперимента составлял 6 мес.;
 *** — срок после внешнего γ -облучения.

Примечания:

- 1) *Na* — в 10^{-13} моль $^3\text{H-MT}$ на мг белка цитозоля;
- 2) *Л_{нш}* — в ед. $\text{tg } \alpha$;
- 3) *К_а* — в 10^9 M^{-1} .

Ультраструктурное исследование образцов ткани семенников

В параллельном биохимическому ультраструктурному исследовании последствий МГЦЖ и экспозиции к внешнему γ -ИИ в различные сроки после воздействия выявлены нарушения строения половых клеток, а также клеток Сертоли (суспендоцитов) — методом электронной микроскопии на сроках наблюдения начиная с 3-х сут после окончания облучения, отмечена частичная деструкция органелл, просветление их цитоплазматического матрикса, фрагментация цистерн эндоплазматического ретикулума, наблюдаются ядра неправильной формы, а хроматин содержит большое количество конденсированных участков (свидетельство торможения процессов транскрипции и трансляции). Выявляются также нарушения непрерывности цитоплазматических мембран половых клеток. В сперматиде обнаруживаются миелоноподобные структуры и инвагинации ядерной мембраны, усиливается пиноцитозная активность их собственной оболочки. Даже в относительно отдаленные сроки (к 90-м сут наблюдения) дегенеративные изменения в половых клетках, как правило, продолжают проявляться: обнаруживается складчатость базальных мембран в неклеточных слоях собственной оболочки семенных канальцев и беспорядочное расположение в них коллагеновых волокон, а ядра миоидных клеток деформированы; в цитоплазме клеток Сертоли видны фагоцитированные акросомы, а также скопления лизосом; в соединительной ткани, окружающей семенные канальцы, гомогенная популяция фибробластов продолжает характеризоваться скоплением свободных рибосом в цитоплазме и эндоплазматическом ретикулуме, что свидетельствует о торможении в клетках белкового синтеза *de novo*; клетки Сертоли (суспендоциты) всё ещё остаются отделены друг от друга межклеточными щелями, и во многих полях зрения отмечаются разрывы межклеточных контактов, указывая на персистирующее нарушение гематотестикулярного барьера.

Заключение. Проведенное исследование показывает перспективность разработки биохимического метода интегральной оценки функционального состояния мужских гонад с использованием измерения параметров *РА*. Так, на животных показано, что острое γ -облучение в дозах 0,5...1,0 Гр вызывает резкий подъем уровня мономеризованных *РА* в цитоплазме клеток семенников: накопление *РА* в функционально неактивном состоянии судя по параметру кооперативности (*Л_{нш}*) сопряжено с нарушением активации и транслокации гормон-рецепторных комплексов в ядра, что происходит не только за счет прямого локального действия ИИ, но и опосредованно через гипоталамо-гипофизарно-тестикулярные регуляторные связи со всеми вытекающими отсюда последствиями вплоть до необратимой остановки сперматогенеза [1]. Это подтверждают проведенные нами параллельно ультраструктурные исследования методом электронной микроскопии в моделях с экспериментальной гиподисфункцией ЦЖ животных, вызываемой инкорпорацией радиойода и введением мерказолила, при которых наблюдается падение *de novo* синтеза и содержания *РА* с замедлением восстановительных процессов в клетках семенников.

Выводы:

1. Эффекты относительно малых доз внешнего γ -облучения (0,1÷1,0 Гр) первоначально проявляются в клетках (семенников) развитием дозозависимого снижения кооперативности молекул *РА*, их синтез *de novo* снижается, а содержание в цитоплазме увеличивается (согласно [1]: накапливаются физиологически неактивные *РА*-мономеры, поступающие из наружной мембраны и ядра клетки при нарушении рецепторных циклов).
2. Гипотиреоз после инкорпорации ^{131}I (2500 кБк/кг) и введения мерказолила при сочетании с внешним γ -облучением сопровождается в цитозоле семенников «падением» концентраций сайтов *РА* (до 23 и 16 %

от контроля соответственно), причем функция рецепции остается необратимо подавленной на всех сроках наблюдения.

3. С учетом анаболической и гонадо-регулирующей роли андрогенов снижение *РА*-активности (при нарушении функции ЩЖ и вследствие воздействий ИИ) раскрывает один из молекулярных механизмов задержки развития плода в организме матери в период органогенеза, особенно при инкорпорации радиойода.

4. ИИ как от внешних источников, так и инкорпорированных радионуклидов способно приводить к нарушениям гормональной регуляции и морфофункциональной структуры репродуктивных органов даже при относительно малых воздействиях.

5. Исследование показывает перспективность разработки биохимического метода интегральной экспресс-оценки функционального состояния мужских гонад с использованием измерения параметров *РА*.

Литература

1. Попов, Е. Г. Андрогены, андроген-специфичные белки и ионизирующая радиация : монография / Е. Г. Попов. — Минск : Изд-во «Право и экономика», 2013. — 221 с.
2. Гипофизарно-тиреоидная система и метаболизм у детей и подростков, проживающих на территориях Беларуси, загрязненных радионуклидами / Т. М. Митюкова [и др.] // Экологическая антропология. — Минск : Изд-во Белорус. комитета «Дзеці Чарнобыля», 1996. — № 3. — С. 153–156.
3. Леонова, Т. А. Функциональное состояние репродуктивной системы у девочек пубертатного возраста с аутоиммунным тиреоидитом / Т. А. Леонова, С. В. Маркова // Экологическая антропология. — Минск : Изд-во Белорус. комитета «Дзеці Чарнобыля», 1999. — № 6. — С. 250–253.
4. Влияние йода-131 на характеристики связывания половых и тиреоидных гормонов белками плазмы крови у детей с функциональным нарушением щитовидной железы в результате аварии на Чернобыльской АЭС / Е. Ф. Конопля [и др.] // Радиобиология. — 1992. — Т. 32, вып. 4. — С. 488–492.
5. Попов, Е. Г. Изучение кооперативных характеристик рецептора андрогенов / Е. Г. Попов // Биомедицинская химия. — 2004. — Т. 50, № 3. — С. 284–292.
6. Popoff, E. N. The effect of ionizing radiation on testosterone binding globulin characteristics: correction of the protein' parameters by lipid polyene complexes of fungus *Laetiporus sulfureus* / E. N. Popoff, A. N. Kapich // Int. J. Radiat. Biol. — 2010. — Vol. 86, № 3. — P. 238–251.
7. Яблоков, А. В. Чернобыль: последствия катастрофы для человека и природы / А. В. Яблоков, В. Б. Нестеренко, А. В. Нестеренко. — СПб., 2007. — 376 с.

TESTICLE MORPHOLOGICAL AND ANDROGEN RECEPTORS' PARAMETERS UNDER EXTERNAL γ -RADIATION AT THE THYROID HYPOFUNCTION

Popoff E. H.¹, Milevich T. I.¹, Chesnyk I. A.¹, Chanturya A. V.²

¹State Scientific Institution "Institute of Radiobiology", Gomel, Republic of Belarus;

²Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The testis is hormone-dependent organ, and androgen receptors (*RA*) function in every of its cells (Leydig, Sertoli, myoid, spermatids, spermatocytes). In experiments on male Wistar rats with hypothyroid conditions caused by radioiodine (Na^{131}I) and thiamazole in combination with exposure to ionizing radiation, the authors run parallel biochemical and electron microscopic analyzes of testicular cells in postradiation dynamics.

The results show that measurements of *RA* parameters may serve as sensitive markers for integral assessment of male gonad's functional state.

Keywords: testes, γ -radiation, thyroid hypofunction, androgen receptor.

Поступила 01.08.2018

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОФЛОРЫ ПЕРИОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРИОДОНТА С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА

Яковлева-Малых М. О., Юдина Н. А.

Государственное учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведено исследование периодонтопатогенной микрофлоры периодонтальных карманов у 54 пациентов с хроническим сложным периодонтитом с помощью молекулярно-генетического метода. Использован метод полимеразной цепной реакции для обнаружения *Porphyromonas gingivalis*,

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Tanerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* в содержимом пародонтальных карманов. В 56 % случаев в пародонтальных карманах был обнаружен *Porphyromonas gingivalis*; *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* были определены почти у 24 % пациентов; *Prevotella intermedia* был выявлен только у 3 пациентов (6 %).

Ключевые слова: хронический периодонтит, полимеразная цепная реакция, микрофлора пародонтальных карманов.

Введение. Заболевания пародонта являются серьезной проблемой общественного здравоохранения. Они имеют высокую распространенность, снижают качество жизни и жевания, отрицательно влияют на эстетику, приводят к потере зубов, являются причиной большинства случаев полной потери зубов, имеют финансовые последствия и являются хроническими заболеваниями с потенциальными негативными последствиями для здоровья в целом.

По данным разных авторов, болезнями пародонта поражено от 50 до 98 % населения земного шара (Орехова Л. Ю., 1997; Иванюшко Т. П. с соавт., 2000; Кречина Е. К., 2000; Haffajee A. D., Socransky S. S., 1994; Безрукова И. В., 2004; Еке Р., 2012; Юдина Н. А., 2017).

Главенствующее место среди причин возникновения воспалительных заболеваний пародонта, безусловно, занимают микробные биопленки. Из пародонтального кармана человека может быть выделено более 500 видов бактерий, причем в норме преобладают кокковая микрофлора и актиномицеты (*A. viscosus*). Наиболее выраженными патогенными свойствами отличаются пять видов: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* [5–7].

Известно что *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* продуцирует лейкотоксин, вызывающий лизис полиморфно-ядерных лейкоцитов; факторами вирулентности других перечисленных выше анаэробных грамотрицательных микроорганизмов являются энзимы, эндотоксины, различные метаболиты [4]. *Porphyromonas gingivalis* считается наиболее вирулентным видом пародонтопатогенных бактерий ввиду возможности ингибировать активность нейтрофилов, наличия эндотоксина и других выраженных патогенных свойств. *Prevotella intermedia* продуцирует фосфолипазу А, повреждающую мембраны эпителиальных клеток, содержит эндотоксины, вырабатывает гидролитические протеазы, воздействующие на белки тканей пародонта. Особо важное значение имеет способность этого микроорганизма связывать Ig G. *Tanerella forsythia* обладает свойством адгезии к поверхности эпителия, выделяет специфические пептидазы, способные нарушать зубодесневое прикрепление. *Treponema denticola* обладает способностью адгезии к клеткам эпителия, вырабатывает химотрипсиноподобную протеазу, активирует выработку интерлейкина-1.

В зависимости от патогенной значимости пародонтопатогенная микрофлора делится на 2 группы. К 1-й группе относят микрофлору, играющую первостепенную роль при воспалительных заболеваниях пародонта, которая, как правило, связана с агрессивным характером и неуклонным прогрессированием воспалительно-деструктивного процесса в пародонте. Представители этой группы *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Tanerella forsythia* отличаются выраженной вирулентностью, обусловленной наличием у них механизмов, обеспечивающих адгезию к структурам пародонта, подавление местных защитных реакций, деструктивное воздействие на ткани пародонта. Микроорганизмы 2-й группы играют второстепенную роль, характеризуются меньшей вирулентностью, но обладают выраженной способностью образовывать микробные ассоциации с представителями 1-й группы. Микробные эндотоксины легко проникают через тонкий эпителий зубодесневого прикрепления и при нарушении динамического равновесия «микробы — система местной защиты» вызывают каскад иммунопатологических реакций, результатом чего является развитие воспалительной деструкции в тканях пародонта. Известны работы, указывающие на значимую роль пародонтопатогенных микроорганизмов в развитии не только воспалительно-деструктивного процесса в пародонте, но и тяжелых общесоматических заболеваний, что несомненно, обуславливает высокую медико-социальную значимость проблемы [1, 2]. Методы идентификации пародонтопатогенной микрофлоры до недавнего времени были ограничены техническими сложностями, что было решено с появлением молекулярно-генетического метода или полимеразно-цепной реакции (ПЦР), в основу которой положено определение ДНК микроорганизмов [3]. Однако и на сегодняшний день исследования с идентификацией пародонтопатогенной микрофлоры молекулярно-генетическим методом не многочисленны, что послужило поводом к проведению данного исследования.

Цель работы — качественная характеристика пародонтопатогенной микрофлоры пародонтальных карманов у лиц с хроническим периодонтитом.

Материалы и методы. Материалом исследования являлось содержимое пародонтальных карманов 54 пациентов с хроническим сложным пародонтитом в возрасте до 55 лет без тяжелой общесоматической патологии. Забор материала проводили с помощью стерильных бумажных штифтов № 35, которые затем помещали в стерильные пластиковые одноразовые контейнеры с муколитиком и отправляли

на исследование в лабораторию. Идентификацию периодонтопатогенной микрофлоры в содержимом периодонтальных карманов проводили методом мультипраймерной ПЦР. Выявление ДНК периодонтопатогенной микрофлоры: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* проводили методом ПЦР «Мультидент» ООО НПФ «ГЕНТЕХ» (Россия).

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлена частота встречаемости различных видов периодонтопатогенной флоры в содержимом периодонтального кармана пациентов с хроническим периодонтитом.

Таблица 1. — Частота встречаемости периодонтопатогенной микрофлоры

Виды микроорганизмов	Обследуемая группа (n = 54)	
	n	%
<i>Tannerella forsythia</i>	13	24
<i>Prevotella intermedia</i>	3	6
<i>Treponema denticola</i>	12	22
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	30	56
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	14	26

Как следует из полученных результатов, из микроорганизмов 1-й группы у 56 % обследованных идентифицировался микроорганизм *Porphyromonas gingivalis*; *Tannerella forsythia* определялся лишь в 24 % случаев, а *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — в 26 %. Что касается микроорганизмов 2-й группы, то здесь на первом месте определялись *Treponema denticola* — 22 % и *Prevotella intermedia* только у 3 пациентов (6 %).

Распространенность периодонтопатогенных комплексов 1-й группы имеет следующую структуру: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* — 22 %; *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* — 17 %; *Porphyromonas gingivalis* — 15 %; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — 11 %; *Tannerella forsythia* — 2 %.

Таблица 2. — Частота встречаемости комплексов микроорганизмов

Виды микроорганизмов	Обследуемая группа (n = 54)	
	n	%
<i>Tannerella forsythia</i>	1	2
<i>Prevotella intermedia</i>	3	6
<i>Treponema denticola</i>	5	9
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	8	15
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	6	11
<i>Tannerella forsythia</i> , <i>Treponema denticola</i>	2	4
<i>Tannerella forsythia</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	1	2
<i>Tannerella forsythia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	9	17
<i>Treponema denticola</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	1	2
<i>Treponema denticola</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	4	7
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	12	22
<i>Treponema denticola</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	1	2

Заключение. Использование методов ПЦР открывает новые возможности диагностики заболеваний периодонта.

Результаты молекулярно-генетических исследований при хроническом пародонтите позволяют назначить адекватное лечение с использованием антибактериальной терапии.

Литература

1. Елисеева, А. Ф. Роль смешанной инфекции в развитии хронического генерализованного пародонтита и ишемической болезни сердца / А. Ф. Елисеева, А. В. Цимбалистов, Г. Б. Шторина // Институт стоматологии. — 2012. — Т. 2. — С. 78–79.
2. Матисова, Е. В. Колонизация условно-патогенными микроорганизмами слизистой оболочки полости рта при хроническом пародонтите : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Матисова. — Волгоград, 2010. — 21 с.
3. Царев, В. Н. Микробиологическая диагностика воспалительных заболеваний полости рта и челюстно-лицевой области с помощью отечественной системы «МультиДент» / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева // Сб. тр. 2-й Всерос. науч.-практ. конф. «Образование, наука и практика в стоматологии». — М., 2005. — С. 224–226.
4. Галиуллина, Э. Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза / Э. Ф. Галиуллина // Пародонтология. — 2017. — Т. 22, № 2. — С. 21–24.
5. Интегративный подход в диагностике и лечении хронического генерализованного пародонтита и хеликобактерной инфекции / А. М. Ковалевский [и др.] // Пародонтология. — 2012. — Т. 17, № 4. — С. 85–88.
6. Состояние местного иммунитета полости рта лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / С. Ю. Тютюк [и др.] // Кубанский науч. мед. вестн. — 2015. — № 4. — С. 131–135.
7. Цепов, Л. М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы) / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепова, А. Л. Цепов // Пародонтология. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 3–6.

RESEARCH OF PERIODONTAL POCKETS' BIOFILM DURING PERIODONTAL DISEASES USING THE MOLECULAR GENETIC METHOD

Iakovleva-Malykh M. O., Yudina N. A.

State Educational Institution "The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus

A study of periodontal pathogenic microflora of periodontal pockets was conducted in 54 patients with chronic complicated periodontitis using the molecular genetic method. The polymerase chain reaction method was used for the detection of *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* in the contents of periodontal pockets. In 56 % of cases, *Porphyromonas gingivalis* was detected in the periodontal pockets; *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* were detected in almost 24 % of patients; *Prevotella intermedia* was detected in only three patients (6 %).

Keywords: chronic periodontitis, polymerase chain reaction, microflora of periodontal pockets.

Поступила 10.07.2018

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

Висмонт Ф. И., Чепелев С. Н., Юшкевич П. Ф.

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

Реферат. Поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины и важным направлением исследований в физиологии. Целью исследования было выявление воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов дистантного ишемического preconditionирования (далее — ДИПК) миокарда у крыс с экспериментальной гиперлипидемией (далее — ГЛЕ). Установлено, что ДИПК неэффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ГЛЕ. В то же время после воспроизведения ДИПК у крыс с ГЛЕ имеет место выраженный антиаритмический эффект.

Ключевые слова: противоишемический эффект, антиаритмический эффект, дистантное ишемическое preconditionирование, гиперлипидемия, зона риска, зона некроза.

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности в большинстве развитых стран мира, в т. ч. и Республике Беларусь [4]. Принимая во внимание большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда,

ИБС представляет собой не только значительную медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиски новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического и аритмического повреждения сердца и механизмов их реализации остаются существенной задачей современной клинической и экспериментальной медицины и важным направлением исследований в физиологии [5].

В последние годы объектом повышенного внимания ведущих ученых мира в области клинической и экспериментальной кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического прекодиционирования. Данный феномен воспроизводится ишемией конечности, осуществляемой до острой ишемии миокарда [3, 5, 6].

В клинической практике необходимость кардиопротекции от ишемического и реперфузионного повреждения чаще необходима пациентам с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), к которым относится и гиперлипидемия [2].

В современной литературе имеются данные экспериментальных исследований, касающихся воспроизводимости кардиопротекторных эффектов локального ишемического прекодиционирования у экспериментальных животных с гиперхолестеролиемией (далее — ГХЕ), которые весьма противоречивы. Так, согласно данным одних исследований имеется выраженный инфаркклимитирующий эффект ДИПК у экспериментальных животных с ГХЕ [6], однако по результатам других исследований противоишемический эффект ДИПК отсутствует [7]. До сих пор не выяснены причины такого расхождения результатов исследований. В то же время изучение противоишемической и антиаритмической эффективности ДИПК в условиях наличия такого сопутствующего фактора риска ССЗ, как ГЛЕ, которая не ограничивается только ГХЕ, до сих пор не было предметом специального исследования.

Цель работы — выяснение воспроизводимости антиаритмического и противоишемического эффектов ДИПК при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ГЛЕ.

Материалы и методы. Исследование эффективности ДИПК выполнено на 39 наркотизированных белых крысах-самцах. Масса крыс составляла 225 ± 25 г, а их возраст — 3–4 мес. Для исследования все животные были разделены на 4 группы: Контроль_{Ф.Р.} ($n = 7$), Контроль_{ГЛЕ} ($n = 11$), ДИПК_{Ф.Р.} ($n = 7$), ДИПК_{ГЛЕ} ($n = 14$). ГЛЕ вызывали путем однократного интрагастрального введения животным 10 % раствора холестерина на оливковом масле в дозе 10 мл/кг в течение 10 дней. В качестве контроля использовали крыс с налогичными характеристиками, которым в течение 10 дней интрагастрально вводился 0,9 % раствор NaCl (физиологический раствор — Ф.Р.) в объеме 10 мл/кг (крысы без ГЛЕ). Для подтверждения наличия ГЛЕ крысам выполнялось биохимическое исследование сыворотки крови с помощью автоматического анализатора Random Access A-25 (BioSystems S. A., Испания), которым определялись в сыворотке крови уровни общего холестерина (далее — ОХ) и триглицеридов (далее — ТГ). Дальнейшее моделирование экспериментальных протоколов выполнялось через 24 ч после последнего введения холестерина на оливковом масле (крысы с ГЛЕ) либо физиологического раствора (крысы без ГЛЕ). Для наркотизации животных использовался тиопентал натрия, который вводился внутривенно в дозе 50 мг/кг с последующим внутривенным введением поддерживающей дозы 10 мг/кг/ч. Крысы при помощи аппарата искусственной вентиляции легких переводились на искусственное дыхание атмосферным воздухом с частотой дыхания 56–60 в мин. Проходимость дыхательных путей проверялась по давлению в трахее, значение которого в норме на вдохе составляет 10–15 мм рт. ст. В ходе экспериментов постоянно регистрировалось системное артериальное давление (АД) и ЭКГ во II стандартном отведении. Полученные данные обрабатывались в компьютерной программе Spike 4. Для определения АД крысам проводилась канюляция правой общей сонной артерии. Измерение температуры тела осуществлялось в прямой кишке электротермометром Harvard (Великобритания). С помощью электрогрелки поддерживалась температура тела животных на уровне 36,5–37,5 °С.

Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности у крыс осуществляли путем окклюзии левой коронарной артерии [1]. Для этого наркотизированным животным вскрывали грудную клетку в IV межреберном промежутке слева. После 15-минутной стабилизации гемодинамики осуществляли 30-минутную окклюзию левой коронарной артерии путем ее механического пережатия фишкой. Окклюзия артерии идентифицировалась синюшностью ишемизированного участка, снижением АД на 15 ± 5 мм рт. ст. и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда осуществлялась простым удалением фишки. Подтверждалась реперфузия исчезновением синюшности ишемизированного участка и возвратом сегмента ST на изолинию. Период реперфузии продолжался 120 мин. Животные, у которых воспроизводилось ДИПК, дополнительно подвергались воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий за 25 мин до 30-минутной острой ишемии миокарда.

В ходе исследования проводилось изучение следующих показателей гемодинамики: среднего АД (АД_{ср}), частоты сердечных сокращений (ЧСС), двойного произведения (ДП). АД_{ср} рассчитывалась как $АД_{ср} = АД_{диастолическое} + 1/3 (АД_{систолическое} - АД_{диастолическое})$; ДП рассчитывалось как

ЧСС × АД систолическое / 100. Показатели гемодинамики регистрировались постоянно в ходе эксперимента. Оценка их проводилась в конце 15-минутной стабилизации кровообращения после вскрытия грудной клетки, на 30-й мин окклюзии левой коронарной артерии, в начале периода реперфузии, а также через каждые 30 мин во время периода реперфузии.

Зону риска определяли с помощью внутривенного введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 % раствора синего Эванса в конце реперфузии при непродолжительной повторной окклюзии левой коронарной артерии. Синий Эванса окрашивает только перфузируемый миокард, а неперфузируемый остается неокрашенным, поэтому зона риска определялась как не окрашенная в синий цвет. Затем сердце извлекалось из грудной клетки и проводилось отделение левого желудочка сердца для дальнейшего изучения. Левый желудочек замораживали в морозильной камере при -20 °С (30 мин), после чего его разрезали на 6 поперечных срезов размером по 1,5 мм. Срезы взвешивались на торсионных весах, затем проводилось их сканирование при помощи сканера Epson с обеих сторон. После этого для идентификации зоны некроза срезы помещали в 1 % раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 мин (37 °С). Жизнеспособный миокард (клетки, которые сохранили дегидрогеназную активность) окрашивался в ярко-красный цвет, а некротизированная ткань оставалась неокрашенной (белесой). После 24-часовой инкубации срезов в 10 % растворе формалина проводилось повторное сканирование срезов для определения отношения площади зоны некроза ко всей зоне риска. Размеры зоны риска и зоны некроза определяли в программе Adobe Photoshop 13.0.1. Полученные в ходе выполнения исследования результаты вносились в таблицу MS Excel 2013 и обрабатывались в программе «Statistica 8.0». Статистическая значимость различий полученных данных оценивалась при помощи теста множественных сравнений Данна и дисперсионного анализа ANOVA. Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего (M±m). Значения p<0,05 рассматривались как достоверные.

Для оценки антиаритмического эффекта ДИПК подсчитывалась общая длительность аритмий — пароксизмальные желудочковые тахикардии (далее — ПЖТ), фибрилляции желудочков (далее — ФЖ), желудочковые бигеминии, парные желудочковые экстрасистолы — при ишемии-реперфузии миокарда. По полученным данным рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). При сравнении групп использовали критерий Краскела–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна.

Критериями, исключающими животных из проведения эксперимента, являлись: ЧСС до начала проведения эксперимента менее 300 уд./мин и АДср ниже 60 мм рт. ст.

Результаты и их обсуждение. Выживаемость крыс с ГЛЕ после острой коронарной окклюзии составила 56,0 % (11 из 25 крыс погибли во время острой ишемии миокарда). Так, в группе КонтрольГЛЕ показатель выживаемости составил 63,64 %, а в группе ДИПКГЛЕ — 50,0 %. У крыс без ГЛЕ выживаемость составила 100 %. Таким образом, из каждой экспериментальной группы крыс для последующего анализа данных было отобрано по 7 животных: КонтрольФ.Р. (n = 7), КонтрольГЛЕ (n = 7), ДИПКФ.Р. (n = 7), ДИПКГЛЕ (n = 7).

У крыс с ГЛЕ содержание ТГ в сыворотке крови составило 1,54±0,12 ммоль/л (p<0,01), ОХ — 5,86±0,38 ммоль/л (p<0,01). У крыс без ГЛЕ содержание ТГ составило 0,62±0,06 ммоль/л, ОХ — 2,62±0,09 ммоль/л. Таким образом, у крыс с ГЛЕ имело место статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови ТГ в 2,5 раза и ОХ в 2,2 раза по сравнению с показателем у крыс без ГЛЕ (p<0,01). Следовательно, показатели биохимического исследования сыворотки крови указывают на наличие ГЛЕ у крыс, которым интрагастрально в течение 10 дней вводился 10 % раствор холестерина на оливковом масле.

Изменения гемодинамических показателей в течение эксперимента (сразу после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной острой ишемии миокарда, в начале периода реперфузии и далее каждые 30 мин в течение периода реперфузии) у крыс с ГЛЕ и крыс без ГЛЕ отображены в таблице 1.

Таблица 1. — Изменение показателей гемодинамики (АДср и ЧСС) на протяжении эксперимента у крыс с ГЛЕ и крыс без ГЛЕ

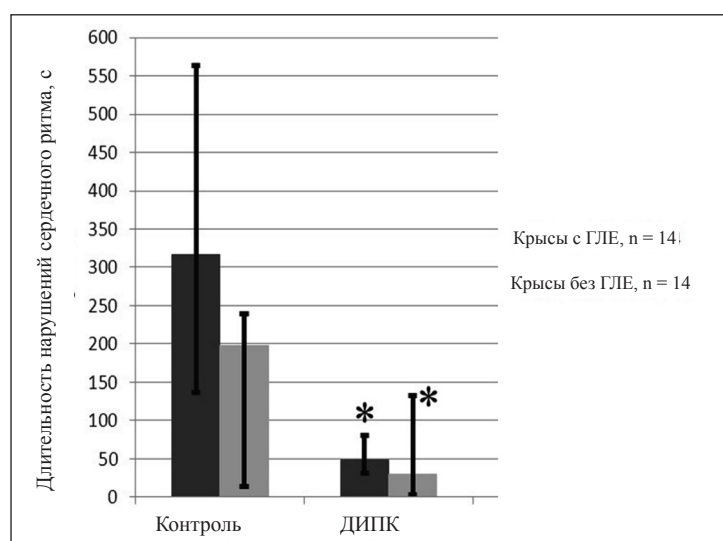
Группа		Контроль		ДИПК	
		крысы с ГЛЕ (n = 7)	крысы без ГЛЕ (n = 7)	крысы с ГЛЕ (n = 7)	крысы без ГЛЕ (n = 7)
До начала ОИМ	АДср	76±5	86±5	82±7	71±3
	ЧСС	424±16	417±9	463±14	397±7
Начало ОИМ	АДср	73±3	77±8	68±4	74±6
	ЧСС	425±12	439±6	468±12	405±15

Продолжение таблицы 1

Группа		Контроль		ДИПК	
Крысы с ГЛЕ/без ГЛЕ		крысы с ГЛЕ (n = 7)	крысы без ГЛЕ (n = 7)	крысы с ГЛЕ (n = 7)	крысы без ГЛЕ (n = 7)
Начало реперфузии	АД _{сер}	78±5	74±2	84±5	74±4
	ЧСС	446±25	413±16	481±13	420±18
30' реперфузии	АД _{сер}	83±7	74±4	87±7	78±5
	ЧСС	466±20	411±12	462±8	410±19
60' реперфузии	АД _{сер}	77±8	73±4	84±7	82±5
	ЧСС	433±13	413±15	457±7	414±17
90' реперфузии	АД _{сер}	71±6	78±3	70±4	75±6
	ЧСС	432±13	433±14	441±11	411±17
120' реперфузии	АД _{сер}	70±5	82±5	65±4	73±4
	ЧСС	434±10	436±20	436±11	417±14

Статистически значимых различий между исследуемыми группами животных с ГЛЕ по показателю ЧСС во время всего эксперимента выявлено не было ($p > 0,05$). Величина ДП при проведении эксперимента в группах крыс с ГЛЕ и крыс без ГЛЕ статистически значимо не различалась ($p > 0,05$) по сравнению с исходными значениями.

Продолжительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой ишемии миокарда у крыс с ГЛЕ и крыс без ГЛЕ представлена на рисунке 1.



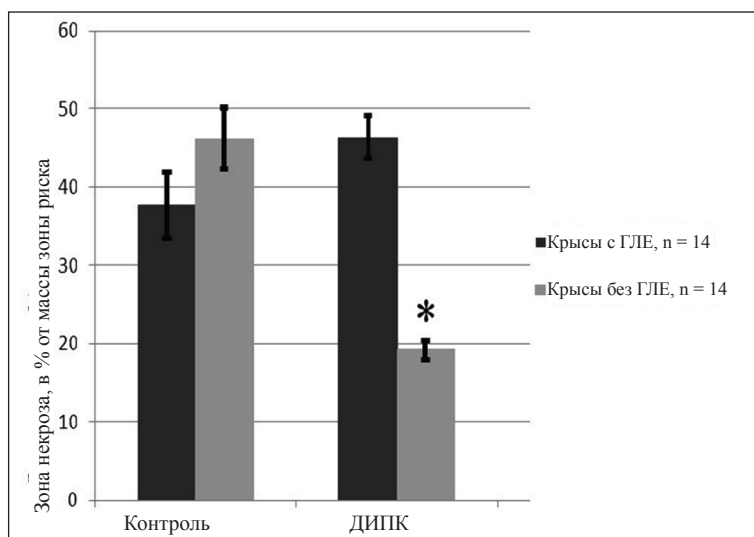
* — $p < 0,05$ — различия статистически значимы

Рисунок 1. — Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой ишемии миокарда и 120-минутной реперфузии у крыс с ГЛЕ и крыс без ГЛЕ

У крыс с ГЛЕ во время 30-минутной острой ишемии миокарда фиксировались аритмии длительностью в группе Контроль_{ГЛЕ} — 316 (138; 564) с, в группе ДИПК_{ГЛЕ} — 48 (31; 81) с ($p < 0,05$), в группе Контроль_{Ф.Р.} — 198 (14; 239) с, в группе ДИПК_{Ф.Р.} — 30 (3; 132) с ($p < 0,05$). В группе животных ДИПК_{ГЛЕ} имело место статистически значимое снижение продолжительности аритмий во время 30-минутной острой ишемии миокарда по сравнению с группой Контроль_{ГЛЕ} ($p < 0,05$). В группе Контроль_{ГЛЕ} у 6 крыс отмечалась ПЖТ, у 5 крыс — ФЖ и у 6 крыс — реперфузионные нарушения сердечного ритма. В группе ДИПК_{ГЛЕ} ПЖТ наблюдалась у 2 крыс, ФЖ только у одной крысы и реперфузионные нарушения сердечного ритма — у 3 животных. Таким образом, в группе ДИПК_{ГЛЕ} во время острой ишемии миокарда отмечалась статистически незначимая тенденция к снижению частоты возникновения ФЖ и ПЖТ, а также незначимое

снижение частоты возникновения реперфузионных нарушений сердечного ритма по сравнению с группой Контроль_{ГЛЕ}. У крыс без ГЛЕ в группе ДИПК продолжительность аритмий оказалась статистически значимо меньше в сравнении с группой Контроль. Таким образом, у крыс с ГЛЕ и крыс без ГЛЕ имел место выраженный антиаритмический эффект ДИПК.

Показатель размера зоны некроза (% от зоны риска) в миокарде левого желудочка у анализируемых групп крыс с ГЛЕ и крыс без ГЛЕ статистически значимо не различался (рисунок 2).

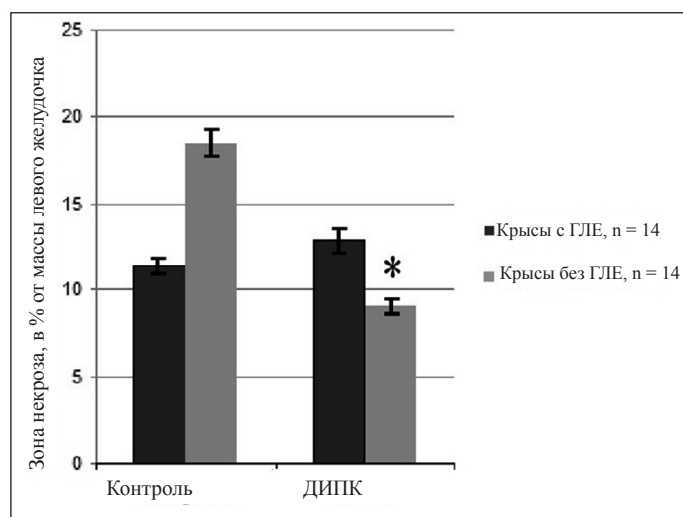


* — $p < 0,01$ — различия статистически значимы

Рисунок 2. — Размеры зоны некроза (% от зоны риска) в миокарде левого желудочка у крыс с ГЛЕ и крыс без ГЛЕ

Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка были следующими: в группе Контроль_{ГЛЕ} — $38 \pm 4\%$, в группе ДИПК_{ГЛЕ} — $46 \pm 4\%$, в группе Контроль_{Ф.Р.} — $46 \pm 4\%$, в группе ДИПК_{Ф.Р.} — $19 \pm 1\%$ ($p < 0,01$). Следовательно, можно сделать заключение, что в группе животных с ГЛЕ ДИПК не оказывает противоишемический эффект. У крыс в группе ДИПК_{Ф.Р.}, наоборот, отмечается статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с группой Контроль_{Ф.Р.}; это указывает на то, что у крыс без ГЛЕ имеет место значимый противоишемический эффект ДИПК.

Согласно имеющимся современным представлениям размер области некроза в миокарде зависит от множества факторов, в частности от температуры тела, продолжительности ишемии миокарда, состояния сосудистого русла, размера зоны риска, наличия сопутствующей патологии и нарушений обмена веществ, в т. ч. обмена липидов. В исследовании температура тела и продолжительность ишемии миокарда имели одинаковые значения во всех экспериментальных группах животных. Учитывая имеющуюся тенденцию к снижению размера зоны риска в миокарде левого желудочка во всех группах крыс с ГЛЕ по сравнению с крысами без ГЛЕ, можно предположить, что меньшие размеры зоны риска у крыс с ГЛЕ могли способствовать формированию и более низких размеров зоны некроза миокарда, поэтому был проведен дополнительный расчет размеров зоны некроза миокарда в % от массы левого желудочка (рисунок 3).



* — статистически значимые отличия размеров зоны некроза в группе ДИПК по сравнению с контрольной группой крыс без ГЛЕ ($p < 0,01$)

Рисунок 3. — Размеры зоны некроза (% от массы левого желудочка) в миокарде левого желудочка у крыс с ГЛЕ и крыс без ГЛЕ

Выявлено, что средняя зона некроза в группе КонтрольГЛЕ составила $11,4 \pm 0,6\%$, в группе КонтрольФ.Р. — $18,5 \pm 0,8\%$, в группе ДИПКГЛЕ — $12,8 \pm 0,7\%$, в группе ДИПКФ.Р. — $9,1 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$). Таким образом, в группе ДИПКГЛЕ размеры зоны некроза также были сопоставимы с таковыми в группе КонтрольГЛЕ. Следовательно, можно предположить, что в данной ситуации размеры зоны риска в миокарде левого желудочка не оказывали значимого влияния на воспроизводимость противоишемического эффекта ДИПК у крыс с ГЛЕ.

Выводы:

1. ДИПК неэффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ГЛЕ.
2. ДИПК эффективно в плане снижения длительности нарушений сердечного ритма во время ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ГЛЕ.

Литература

1. Карпов, А. А. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: Техника и методы морфофункциональной оценки / А. А. Карпов [и др.] // Биомедицина. — 2014. — № 3. — С. 32–48.
2. Липовецкий, Б. М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга : рук. для врачей и студентов-медиков / Б. М. Липовецкий. — СПб. : Эко-Вектор, 2012. — 75 с.
3. Любимов, А. В. Ишемия, реперфузия и прекодиционирование: традиционные и новые подходы в лечении инфаркта миокарда / А. В. Любимов, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2016. — Т. 14, № 3. — С. 3–11.
4. Мрочек, А. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск : Беларус. навука, 2011. — 341 с.
5. Шляхто, Е. В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии / Е. В. Шляхто, Е. М. Нифонтов, М. М. Галагурда // Креативная кардиология. — 2007. — № 1–2. — С. 75–102.
6. Basalay, M. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay, V. Barsukevich, S. Mastitskaya // Exp Physiol. — 2012. — Vol. 97, № 8. — P. 908–917.
7. Görbe, A. Cholesterol diet leads to attenuation of ischemic preconditioning-induced cardiac protection: the role of connexin 43 / A. Görbe [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2011. — Vol. 300, № 5. — P. H1907–H1913.

CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING DURING ISCHEMIA-REPERFUSION OF MYOCARDIUM IN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPERLIPIDEMIA

Vismont F. I., Chepelev S. N., Jushkevich P. F.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The search for new effective methods for preventing or reducing ischemic myocardial damage and mechanisms for their realization is an urgent task of modern experimental and clinical medicine and an important area of

research in physiology. The aim of the study was to reveal the reproducibility of antiischemic and antiarrhythmic effects of remote ischemic preconditioning (RIPC) of the myocardium in rats with experimental hyperlipidemia (HLE). It was found that RIPC is not effective in limiting the size of the necrosis area in the left ventricular of myocardium during myocardial ischemia-reperfusion in rats with HLE. At the same time, after the reproduction of RIPC in rats with HLE, there is a pronounced antiarrhythmic effect.

Keywords: antiischemic effect, antiarrhythmic effect, remote ischemic preconditioning, hyperlipidemia, the area of risk, the area of necrosis.

Поступила 09.07.2018

МИКРОСТРУКТУРА РЕЛЬЕФНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ЧЕЛОВЕКА

Коваленко В. В., Денисов С. Д., Шестерина Е. К.

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

Реферат. В статье представлены результаты исследования микроструктуры круговых складок, большого и малого сосочков 12-перстной кишки (далее — ДПК), кишечных ворсинок и крипт. Показано, что круговые складки и ворсинки обладают выраженным полиморфизмом. Мышечная оболочка медиальной стенки нисходящей части 12-перстной кишки и строма поджелудочной железы образуют единый морфологический комплекс в виде общей соединительно-тканно-гладкомышечной сети. Большой и малый сосочки 12-перстной кишки имеют сходное строение и представляют собой соединительно-тканно-гладкомышечные образования с выраженным железистым компонентом. Микроструктура большого (фатерова) сосочка подобна микроструктуре терминальных отделов общего желчного протока и протока поджелудочной железы, а его мышечная оболочка формируется из совокупности гладкомышечных элементов мышечных оболочек 12-перстной кишки и обоих протоков.

Ключевые слова: микроструктура, 12-перстная кишка, круговые складки, продольная складка, большой и малый сосочки, ворсинки, крипты.

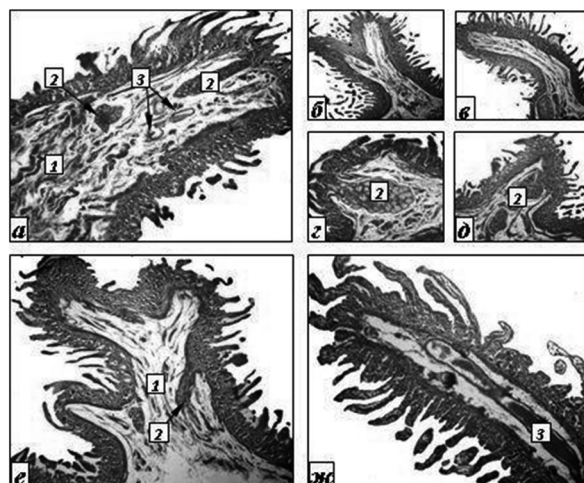
Введение. Заболевания 12-перстной кишки характеризуются, прежде всего, поражением ее слизистой оболочки (язвенная болезнь, дуодениты), поэтому ДПК является наиболее частым объектом эндоскопических исследований с диагностическими и лечебными целями [7, 8]. Основными анатомическими ориентирами в ходе данных вмешательств являются рельефные образования ее слизистой оболочки, которые оказываются непосредственно вовлеченными в патологический процесс. Для повышения качества диагностики патологических изменений слизистой оболочки 12-перстной кишки необходимы достоверные знания о нормальном микроскопическом строении ее рельефных образований. В учебниках и руководствах по морфологии кишечника подобные сведения изложены неполно и имеют разрозненный характер [2, 3].

Цель работы — выявление особенностей нормальной микроструктуры рельефных образований слизистой оболочки 12-перстной кишки взрослых людей.

Материалы и методы. Методом микроскопического исследования изучена 12-перстная кишка 7 взрослых людей (5 мужчин и 2 женщины), умерших в возрасте от 30 до 56 лет и не имевших патологии ДПК. После фиксации материала в 10 %-м растворе нейтрального формалина изготавливались серийные поперечные и продольные срезы толщиной 15 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование материала выполнено с использованием светового бинокулярного микроскопа МИКМЕД-5 при увеличении в 40, 100 и 400 раз. С целью оптимизации исследования нами разработан способ компьютерной анимационной визуализации структур двенадцатиперстной кишки, основанный на создании электронной интерактивной модели органа (удостоверение на рацпредложение № 10/15 от 30.06.2015) [5].

Результаты и их обсуждение. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки к моменту рождения человека имеет все основные рельефные образования (круговые складки, большой и малый сосочки, кишечные ворсинки и крипты) [8], что указывает на ее морфологическую готовность к изменению типа питания в условиях внеутробной жизни.

У взрослых людей круговые складки слизистой оболочки ДПК характеризуются внешним полиморфизмом. На поперечном срезе они имеют конусо-, пальце-, грибовидную, полукруглую формы, иногда раздвоены на конце или даже имеют три верхушки (рисунок 1, а–е).

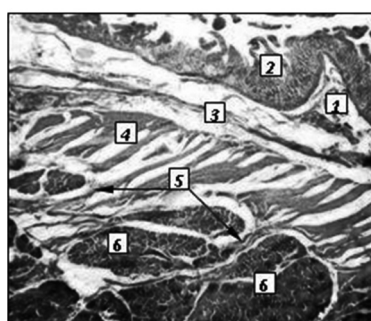


а — круговая складка нисходящей части 12-перстной кишки; б — круговая складка с раздвоенной верхушкой; в — круговая складка пальцевидной формы; г — круговая складка полукруглой формы; д — круговая складка конусовидной формы; е — круговая складка с тройной верхушкой; ж — круговая складка горизонтальной части 12-перстной кишки; 1 — подслизистая основа; 2 — дуоденальные железы; 3 — кровеносные сосуды. Микрофотографии поперечных срезов круговых складок слизистой оболочки 12-перстной кишки взрослых людей, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 40[×]

Рисунок 1. — Микроструктура круговых складок слизистой оболочки

Строму круговых складок образуют пучки коллагеновых и эластических волокон подслизистой основы. Количество клеток соединительной ткани минимально. Между волокнами обнаруживаются концевые отделы сложных разветвленных альвеолярно-трубчатых дуоденальных желез. В подслизистой основе и слизистой оболочке круговых складок горизонтальной и восходящей частей ДПК кровеносные сосуды более многочисленны и характеризуются большим диаметром, чем в круговых складках нисходящей части (рисунок 1 а, ж). Данный факт свидетельствует о более интенсивном процессе всасывания в дистальных отделах 12-перстной кишки.

В области круговых складок, расположенных на медиальной стенке нисходящей части ДПК, пучки гладкомышечных клеток циркулярного слоя мышечной оболочки, проникая в ткань поджелудочной железы, формируют вместе с элементами ее стромы соединительно-тканно-гладкомышечную сеть, окружающую панкреатические ацинусы. Продольный слой в этих участках отсутствует (рисунок 2).



1 — круговая складка слизистой оболочки; 2 — слизистая оболочка; 3 — подслизистая основа; 4 — циркулярный слой мышечной оболочки; 5 — пучки гладкомышечных клеток, проникающие между дольками поджелудочной железы; 6 — дольки поджелудочной железы;

Микрофотография продольного среза 12-перстной кишки взрослого человека, окрашенного гематоксилином и эозином. Увеличение 40[×]

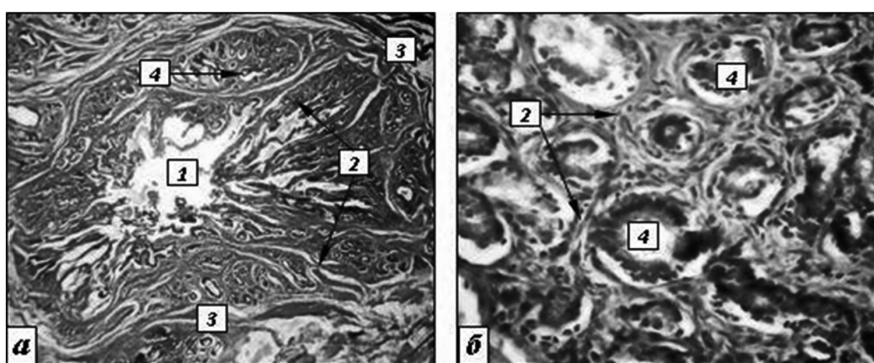
Рисунок 2. — Микроструктура медиальной стенки нисходящей части 12-перстной кишки

Наличие такой тесной анатомической связи между мышечной оболочкой 12-перстной кишки и стромой поджелудочной железы подтверждается общностью эмбрионального происхождения этих органов. Вероятно, во время перистальтических сокращений кишечной стенки возникают содружественные сокра-

щения гладкомышечных клеток сети, вследствие чего секрет панкреатических ацинусов механическим путем выдавливается в систему междольковых протоков и затем в магистральные протоки поджелудочной железы. Возможно, описанная соединительно-тканно-гладкомышечная сеть играет роль некоего физиологического «насоса», создающего дополнительное давление в протоковой системе поджелудочной железы, необходимое для поступления панкреатического сока в просвет 12-перстной кишки в достаточном объеме.

Основу продольной складки ДПК на всем протяжении образует внутрискладочная часть общего желчного протока, приподнимающая слизистую оболочку, создавая на ней возвышение. В эмбриогенезе продольная складка появляется раньше круговых, одновременно с большим и малым сосочками ДПК и является самостоятельным рельефным образованием ее слизистой оболочки [6]. Исходя из этого термин «складка» более приемлем для круговых складок слизистой оболочки 12-перстной кишки, обладающих определенным гистологическим строением, повторяющимся на всем протяжении кишечной стенки. Учитывая это, целесообразнее для обозначения продольной складки ДПК вместо термина «складка, plica» использовать термин «возвышение, eminentia».

В этой части общего желчного протока (ОЖП) собственная пластинка его слизистой оболочки содержит многочисленные альвеолярные железы, окруженные прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани с гладкомышечными клетками (рисунок 3).

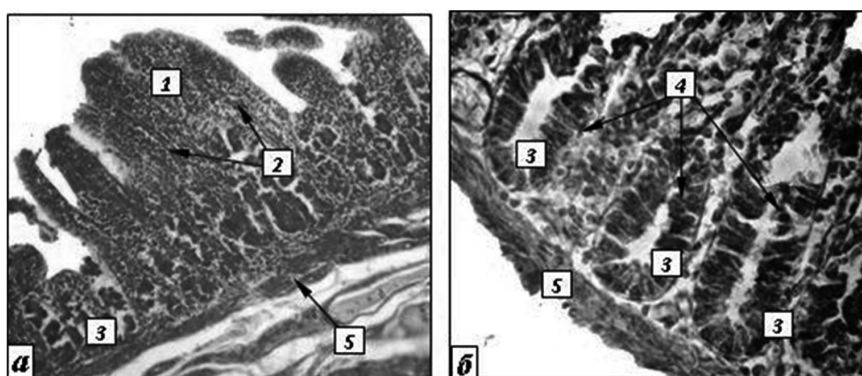


1 — просвет общего желчного протока; 2 — соединительно-тканые волокна и гладкомышечные клетки;
3 — мышечная оболочка общего желчного протока; 4 — альвеолярные железы.

Микрофотографии поперечных срезов 12-перстной кишки взрослых людей через продольную складку, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 40[×] (а), 100[×] (б)

Рисунок 3. — Микроструктура внутрискладочной части общего желчного протока

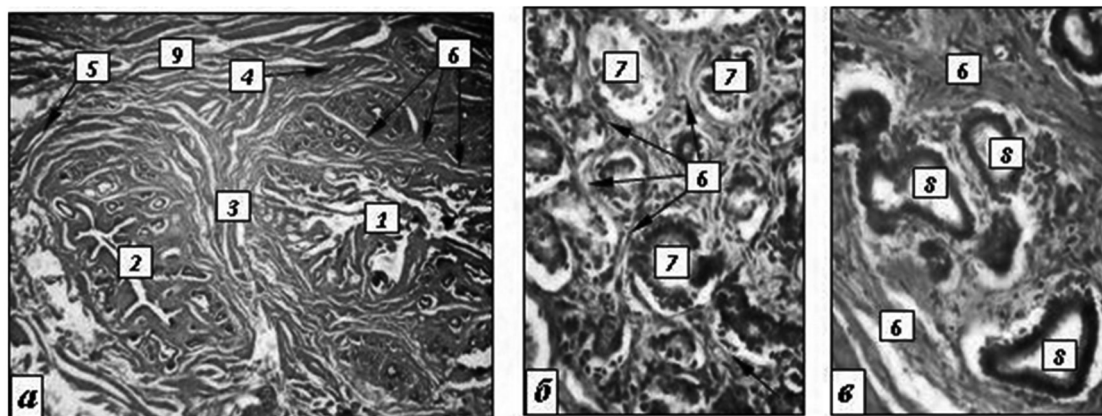
Ворсинки слизистой оболочки расположены густо в виде компактного ряда и имеют различную форму: пальце-, булаво-, веретено-, языковидную. Крипты имеют форму расширяющихся книзу углублений эпителия в собственной пластинке слизистой оболочки, достигающих толстой мышечной пластинки и выстланных однослойным призматическим эпителием (рисунок 4).



1 — ворсинки; 2 — центральные сосуды ворсинок; 3 — крипты; 4 — однослойный призматический эпителий крипт;
5 — мышечная пластинка слизистой оболочки. Микрофотографии продольных срезов стенки 12-перстной кишки взрослых людей, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 40[×] (а), 400[×] (б)

Рисунок 4. — Микроструктура ворсинок и крипт

На поперечном срезе через основание большого сосочка 12-перстной кишки (далее — БСДК) в месте соединения общего желчного протока с протоком поджелудочной железы выявляется общая межпротоковая перегородка, образованная соединительно-тканными волокнами и гладкомышечными клетками стенок этих протоков и разделяющая их просветы (рисунок 5а).



- 1 — общий желчный проток; 2 — проток поджелудочной железы; 3 — общая межпротоковая перегородка;
 4 — мышечная оболочка общего желчного протока; 5 — мышечная оболочка протока поджелудочной железы;
 6 — прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани с пучками гладкомышечных клеток;
 7 — альвеолярные железы общего желчного протока; 8 — альвеолярные железы протока поджелудочной железы;
 9 — мышечная петля. Микрофотографии поперечных срезов большого сосочка 12-перстной кишки взрослых людей, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 40× (а) и 400× (б, в)

Рисунок 5. — Микроструктура большого сосочка 12-перстной кишки на уровне соединения протоков

Общий желчный проток непосредственно перед соединением с протоком поджелудочной железы характеризуется утолщенной собственной пластинкой слизистой оболочки, содержащей многочисленные альвеолярные железы, разделенные прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани с пучками гладкомышечных клеток (рисунок 5а, б). В просвете ОЖП выявляются складки слизистой оболочки с поперечной направленностью и различной формой на разрезе, поверхность которых покрыта однослойным призматическим эпителием.

Мышечная оболочка ОЖП сформирована пучками гладкомышечных клеток преимущественно циркулярного направления и неравномерной толщины. Некоторые из них, не теряя связи с мышечной оболочкой протока, проникают в собственную пластинку его слизистой оболочки между волокнами рыхлой соединительной ткани, окружающими альвеолярные железы (рисунок 5 а).

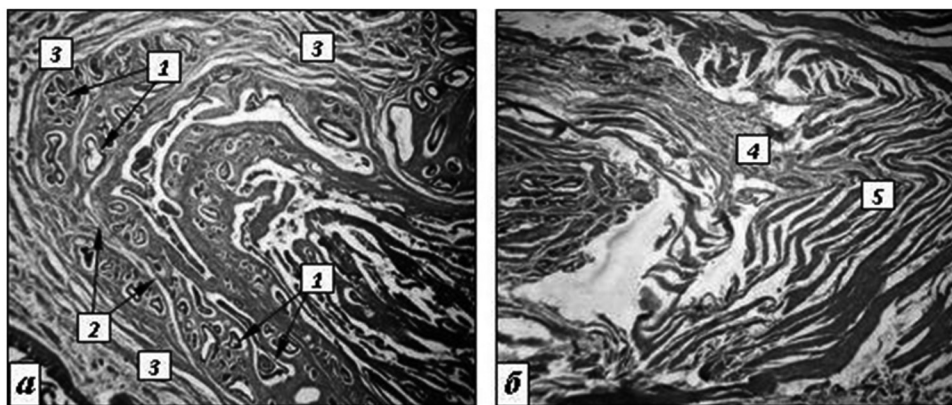
Проток поджелудочной железы (далее — ППЖ) непосредственно перед соединением с общим желчным протоком также характеризуется наличием альвеолярных желез в собственной пластинке слизистой оболочки, окруженных прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей цепочки гладкомышечных клеток (рисунок 5а, в).

Слизистая оболочка ППЖ образует невысокие продольные складки с широким основанием, вследствие чего просвет его приобретает щелевидную форму с неровными контурами (на поперечном срезе) (рисунок 5а).

Мышечная оболочка, как и в общем желчном протоке, представлена скоплениями гладкомышечных клеток преимущественно циркулярного направления (рисунок 5а).

Части ОЖП и ППЖ, расположенные в толще головки поджелудочной железы, отличаются отсутствием складок слизистой оболочки и альвеолярных желез в собственной пластинке.

В месте проникновения ОЖП и ППЖ через стенку 12-перстной кишки ее мышечная оболочка образует мышечную петлю, охватывающую общий желчный проток и проток поджелудочной железы в виде общего мышечного кольца. Мышечная петля с одной стороны непосредственно связана с мышечными оболочками обоих протоков, а с другой — с общей межпротоковой перегородкой в основании сосочка (рисунки 5а; б б).



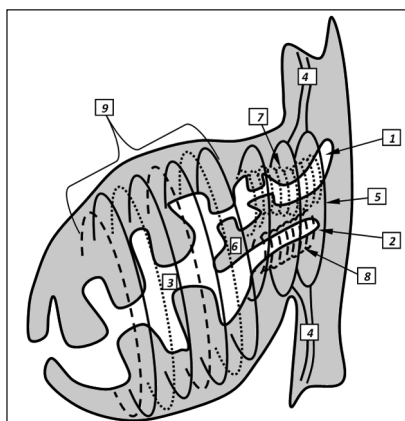
1 — альвеолярные железы; 2 — прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани с пучками гладкомышечных клеток; 3 — мышечная оболочка стенки большого сосочка; 4 — стенка большого сосочка; 5 — мышечная петля.

Микрофотографии поперечных срезов большого сосочка 12-перстной кишки взрослых людей, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 40^х

Рисунок 6. — Микроструктура большого сосочка 12-перстной кишки дистальнее места соединения протоков

Подслизистая основа стенки БСДК содержит пучки соединительно-тканых волокон и гладкомышечных клеток, пространства между которыми заполнены многочисленными железами альвеолярного типа (рисунок 6 а). Альвеолярные железы, вероятно, участвуют в антирефлюксной защите. Увеличение их в объеме в момент выработки слизистого секрета приводит к утолщению стенок, которое сопровождается сужением просветов большого сосочка и протоков, что препятствует проникновению дуоденального содержимого.

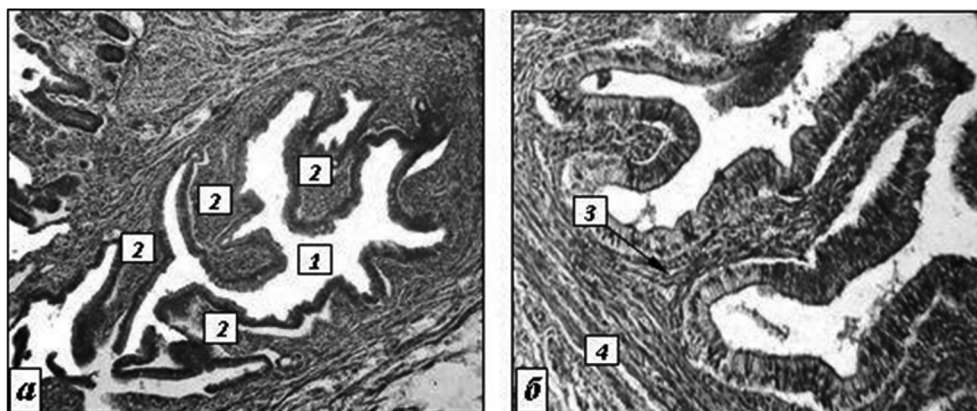
Использование метода компьютерной визуализации [5] позволило установить, что гладкомышечные структуры мышечных оболочек фатерова сосочка, общего желчного протока, протока поджелудочной железы и стенки 12-перстной кишки неразрывно связаны между собой и формируют единый комплекс. В формировании мышечной оболочки БСДК принимают участие гладкомышечные клетки мышечной оболочки кишечной стенки, образующие мышечную петлю, а также гладкомышечные клетки мышечных оболочек обоих протоков. Правомочность этих суждений подтверждается тем фактом, что протоки печени и поджелудочной железы в процессе эмбриогенеза развиваются из стенки 12-перстной кишки. Строение мышечной оболочки фатерова сосочка по результатам наших исследований можно представить в виде графической схемы (рисунок 7).



1 — общий желчный проток; 2 — проток поджелудочной железы; 3 — полость большого сосочка; 4 — мышечная оболочка 12-перстной кишки; 5 — мышечная петля; 6 — межпротоковая перегородка; 7 — мышечная оболочка общего желчного протока; 8 — мышечная оболочка протока поджелудочной железы; 9 — мышечная оболочка большого сосочка

Рисунок 7. — Схема строения мышечной оболочки большого сосочка 12-перстной кишки

Слизистая оболочка БСДК образует расположенные в несколько рядов полиморфные поперечные складки, придающие внутреннему контуру полости сосочка древовидную форму (на продольных срезах). Остов складок формирует рыхлая волокнистая соединительная ткань с преобладанием соединительнотканых волокон, густо переплетающихся с пучками гладкомышечных клеток. Поверхность складок покрыта однослойным призматическим эпителием (рисунок 8).

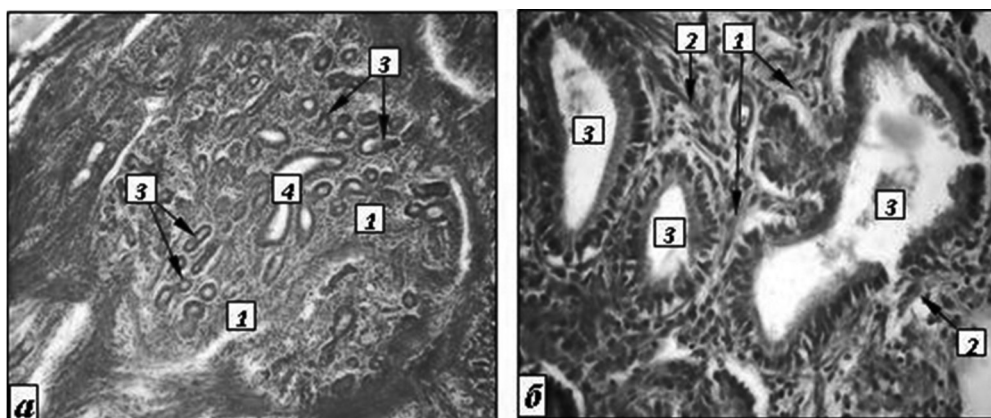


1 — полость большого сосочка; 2 — поперечные складки слизистой оболочки; 3 — рыхлая волокнистая соединительная ткань с цепочками гладкомышечных клеток; 4 — мышечная оболочка большого сосочка. Микрофотографии продольных срезов большого сосочка 12-перстной кишки взрослого человека, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 40[×] (а) и 100[×] (б)

Рисунок 8. — Микроструктура стенки большого сосочка 12-перстной кишки

Поперечно ориентированные складки в полости большого сосочка 12-перстной кишки в литературе рассматриваются как пассивный элемент антирефлюксной защиты [4]. Но наличие в их соединительнотканной основе гладкомышечных клеток указывает на способность этих складок к локальному сокращению.

Исследования, посвященные строению малого сосочка 12-перстной кишки, преимущественно направлены на изучение его гладкомышечных элементов [1]. При этом не описывается его структура как целостного образования. По нашим данным, основу стенки малого сосочка помимо гладкомышечных клеток формируют волокна рыхлой соединительнотканной ткани, окружающие концевые отделы крупных альвеолярных желез. Аналогичное строение имеет большой сосочек 12-перстной кишки, что объясняется сходством выполняемых функций (рисунок 9). На некоторых срезах в толще МСДК определяется добавочный проток поджелудочной железы. Просвет его выстлан однослойным призматическим эпителием с однорядным расположением клеточных ядер (рисунок 9 а).



1 — волокна рыхлой соединительной ткани; 2 — пучки гладкомышечных клеток; 3 — альвеолярные железы; 4 — добавочный проток поджелудочной железы. Микрофотографии поперечных срезов малого сосочка двенадцатиперстной кишки взрослых людей, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 40[×] (а), 400[×] (б)

Рисунок 9. — Микроструктура малого сосочка 12-перстной кишки

Заключение. В результате изучения микроструктуры рельефных образований слизистой оболочки 12-перстной кишки человека установлено следующее:

1. Круговые складки и кишечные ворсинки 12-перстной кишки обладают выраженным внешним полиморфизмом, что способствует оптимизации всасывательной функции слизистой оболочки.

2. Медиальная стенка нисходящей части 12-перстной кишки и строма поджелудочной железы благодаря наличию общей соединительно-тканно-гладкомышечной сети формируют единый морфологический комплекс, обеспечивающий эффективное функционирование образующих его органов.

3. Большой и малый сосочки 12-перстной кишки имеют однотипное строение и представляют собой соединительно-тканно-гладкомышечные образования, способные к секреции благодаря наличию альвеолярных желез.

4. Сходство строения стенок фатерова сосочка и терминальных отделов общего желчного протока и протока поджелудочной железы, а также участие мышечных оболочек 12-перстной кишки и обоих протоков в формировании мышечной оболочки фатерова сосочка способствуют синхронизации выполняемых им функций.

Литература

1. Бредихин, С. В. Варианты строения малого дуоденального сосочка и его кровоснабжение / С. В. Бредихин, А. А. Сотников, Е. Ю. Бредихина // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2010. — № 14 (1). — С. 25–28.

2. Быков, В. Л. Частная гистология человека (краткий обзорный курс) / В. Л. Быков. — 2-е. изд. — СПб. : СОТИС, 1997. — 300 с.

3. Волкова, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Печкарский. — М. : Медицина, 1976. — 415 с.

4. Едемский, А. И. Анатомо-стереологическая характеристика слизистой оболочки большого сосочка двенадцатиперстной кишки / А. И. Едемский, А. В. Свищев // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1986. — Т. ХС, № 3. — С. 61–66.

5. Коваленко, В. В. Использование метода компьютерной анимационной визуализации при гистологическом исследовании двенадцатиперстной кишки новорожденных / В. В. Коваленко // Проблемы здоровья и экологии. — 2016. — № 1 (44). — С. 99–103.

6. Коваленко, В. В. Развитие рельефных образований слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки человека в эмбриогенезе / В. В. Коваленко, С. Д. Денисов // Мед. новости. — 2016. — № 5. — С. 68–73.

7. Луцевич, Э. В. Руководство по гастроинтестинальной эндоскопии / Э. В. Луцевич, В. Г. Остапенко, И. Н. Беллов. — Минск : Выш. шк., 1990. — 303 с.

8. Маев, И. В. Болезни двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А. А. Самсонов. — М.: «МЕДпресс-информ», 2005. — 512 с.

Поступила 10.07.2018

ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И КЛЕТОК КУПФЕРА В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лобанова В. В., Висмонт Ф. И.

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

Реферат. Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии. Как известно, заболеваемость и смертность при регулярном употреблении алкогольных напитков связана с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека и в первую очередь, печень.

В опытах на крысах установлено, что действие в организме животных как ингибитора клеток Купфера (далее — КК) гадолиния хлорида, так и блокатора NO-синтазы метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина ослабляет, а ингибитора аргиназы N^ω-гидрокси-нор-L-аргинина усугубляет развитие характерных изменений детоксикационной функции печени, уровня триглицеридов в крови и температуры тела при хронической этаноловой интоксикации.

Ключевые слова: хроническая этаноловая интоксикация, детоксикация, аргиназа печени, клетки Купфера, тиреоидный статус.

Введение. Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии, патологии, приводящей к сокращению продолжительности жизни и отрицательно сказывающейся на состоянии здоровья.

Как известно, заболеваемость и смертность при регулярном потреблении алкогольных напитков связаны с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека и в первую очередь, печень [1], а гепатоциты и клетки Купфера играют важную роль в процессах детоксикации [2].

К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении КК и аргиназы печени в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [2, 3]. Степень выраженности цитолитического синдрома, как показано рядом авторов, напрямую связана с реактивностью КК. Показана значимость КК в оксидативном стрессе, и особенно в избыточной продукции различных активных цитотоксических веществ, в частности монооксида азота (NO) [4]. Известно, что печень играет значимую роль в процессах детоксикации и терморегуляции, а также метаболизме гормонов щитовидной железы, обеспечивая регуляцию их обмена и поддержание оптимальной концентрации в крови. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для индуцибельной NO-синтазы, есть основания полагать, что ее активность будет сказываться на синтезе NO, который играет важную роль в механизмах детоксикации, процессах дейодирования йодсодержащих гормонов и терморегуляции. Однако исследования с целью выяснения значимости аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и формировании тиреоидного статуса у крыс при хронической алкоголизации не проводились.

Цель работы — выяснение значимости аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и формировании тиреоидного статуса у крыс при хронической этаноловой интоксикации.

Материалы и методы. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 180–220 г. Опыты проводили в строго определенное время (8–12 ч утра). Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось Нормами кормления лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

В связи с тем, что в литературе имеются данные о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8–12 ч утра).

Модель хронической этаноловой интоксикации воспроизводили на крысах путем ежедневного интрагастрального введения животным 30 %-го раствора этанола (из расчета 3,5 г 92 %-го этанола на кг массы тела животного) в течение 60 дней. Селективную депрессию КК вызывали у животных внутрибрюшинным введением водного раствора гадолиния хлорида ($GdCl_3$) в дозе 10 мг/кг. Активность аргиназы в печени определяли спектрофотометрически [5]. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) [6]. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), степени токсичности крови (СТК) и содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутрибрюшинно) оценивали по времени нахождения животных в положении на боку (Парк Д. В., 1973). Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиним с соавт. (1987), СТК-способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. (1985). О тяжести повреждения печени судили по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ). Определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови проводили колориметрически динитрофенилгидразиновым методом.

Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25,0 мг/кг на 1 %-м крахмальном растворе вводили крысам интрагастрально ежедневно в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemie», Германия), который на 1 %-м крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение 20 дней в дозе 30,0 мкг/кг.

С целью выяснения значимости аргиназы печени и NO в процессах детоксикации, формировании тиреоидного статуса и регуляции температуры тела использовали ингибитор аргиназы N^{ω} -гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) и неселективный ингибитор NO-синтазы — метиловый эфир N^G -нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США) [7]. Nor-NOHA в дозе 10,0 мг/кг вводили крысам внутрибрюшинно ежедневно в течение недели, а L-валин (100,0 мг/кг) за 30 мин до начала опыта, крысам — внутрибрюшинно, а кроликам — внутривенно. L-NAME (25,0 мг/кг) вводили однократно: кроликам — внутривенно, крысам — внутрибрюшинно. Ректальную температуру измеряли электротермометром ТПЭМ-1.

Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводилось за возможно минимальное время после декапитации. Декапитацию производили через 1 ч после последнего введения этанола (опыт) или физиологического раствора (контроль).

Все эксперименты выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 и «Ев-

ропейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и иных научных целях» от 18.03.1986 и ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакетов прикладного программного обеспечения «Statistica 8.0», MS Office 2000, MS Excell 2000, «Graph Pad Prism4». Анализ различий между двумя независимыми группами по количественным показателям, распределение которых статистически значимо не отличалось от нормального, проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента в модификации Уэлча (Welch's test). Данные для количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($\bar{X} \pm S_x$), для качественных показателей в виде процентов. Различия между экспериментальными группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах установлено, что ежедневное интрагастральное введение животным 30 %-го водного раствора этанола в течение 60 дней приводит к выраженным изменениям температуры тела, детоксикации, активности аргиназы печени, уровня три- и тетраiodтиронина, $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и активности трансминаз в плазме крови.

Опыты показали, что длительное интрагастральное введение этанола приводит к угнетению детоксикационной функции печени, что проявлялось повышением СТК на 57,8 % ($p < 0,05$, $n = 10$), уровня СМ в плазме крови на 38,5 % ($p < 0,05$, $n = 10$) и увеличением ПНС на 24,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контроле (ежедневное интрагастральное введение физраствора в течение 2 мес., $n = 10$) составил соответственно $0,69 \pm 0,012$ г/л, $1,3 \pm 0,11$ ед. и $27,8 \pm 3,22$ мин. Активность аргиназы печени в этих условиях снижалась на 54,7 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и составляла $2,5 \pm 0,27$ мкмоль мочевины/г сырой ткани·ч. Активность АЛАТ и АсАТ, важнейших показателей тяжести поражения печени, в крови у алкоголизованных животных по сравнению с соответствующим контролем повышалась на 488,5 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и 196,3 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и составляла $2,71 \pm 0,13$ и $1,77 \pm 0,16$ мккат/л соответственно. Интрагастральное введение этанола через 60 дней алкоголизации приводило у крыс ($n = 8$) к повышению в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (конечных продуктов дегградации NO) на 79,1 % ($p < 0,01$), который составлял $11,02 \pm 1,34$ мкмоль/л. Ректальная температура снижалась (через 60 дней от начала эксперимента) на $1,1 \pm 0,14$ °C ($p < 0,05$, $n = 20$).

Установлено, что хроническая алкоголизация у крыс сопровождается изменениями уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови (таблица).

Таблица — Изменение уровня три- и тетраiodтиронина в плазме крови и температуры тела у крыс в условиях хронической этаноловой интоксикации ($\bar{X} \pm S_x$)

Группа животных	T ₃ , нмоль/л	T ₄ , нмоль/л	Температура тела, °C
Контроль (К) (интактные животные)	$1,6 \pm 0,12$ ($n = 8$)	$55,2 \pm 3,14$ ($n = 8$)	$37,2 \pm 0,08$ ($n = 12$)
Контроль (К ₁) (физраствор интрагастрально ежедневно, 60 дней)	$3,7 \pm 0,71$ ($n = 7$)	$73,1 \pm 11,44$ ($n = 7$)	$37,4 \pm 0,11$ ($n = 10$)
Опыт (О) (этанол интрагастрально ежедневно, 60 дней)	$0,6 \pm 0,12^*$ ($n = 8$)	$56,1 \pm 5,95$ ($n = 8$)	$36,2 \pm 0,14^*$ ($n = 24$)

* — изменения достоверны по отношению к К₁ ($p < 0,05$).

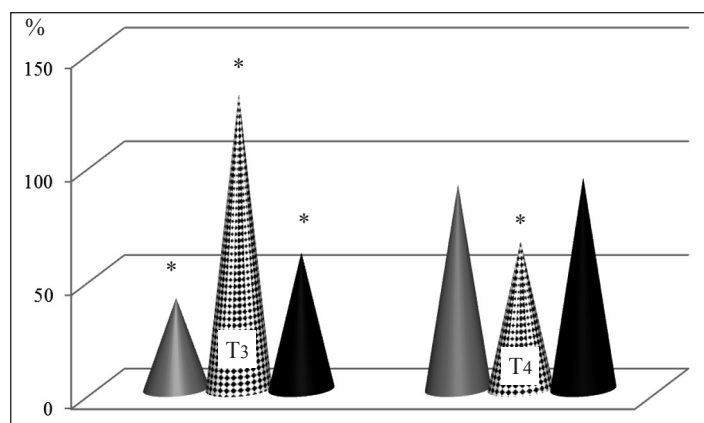
Примечание — n — число животных.

Так в результате длительного (60 дней) ежедневного интрагастрального введения 30 %-го раствора этанола у животных отмечалось снижение в плазме крови уровня трийодтиронина (T₃) на 62,6 % ($p < 0,05$, $n = 7$), в то время как концентрация тетраiodтиронина (T₄) достоверно не изменялась по сравнению с контролем (ежедневное интрагастральное введение физраствора в течение 60 дней). Содержание T₃ и T₄ в плазме крови животных контрольной группы ($n = 7$) составило $3,7 \pm 0,7$ и $73,1 \pm 11,44$ нмоль/л соответственно.

В опытах на алкоголизованных крысах было установлено, что угнетение КК GdCl₃ ослабляет развитие характерных изменений активности аргиназы, детоксикационной функции печени, а также температуры тела на действие этанола. Так, температура тела у крыс, которым предварительно за 12 ч до интрагастрального введения этанола внутривентриально вводили 1,0 мл физраствора (1 раз в неделю в течение 60 дней) по сравнению с контрольными животными (введение физраствора интрагастрально и внутривентриально), понижалась на 1,0 °C ($p < 0,05$, $n = 10$), а в опыте у животных, которым до алкоголизации

предварительно внутрибрюшинно вводили $GdCl_3$ (10 мг/кг), снижалась на $0,5\text{ }^{\circ}C$ ($p < 0,05$, $n = 20$). Выявлено, что у алкоголизованных животных в условиях депрессии КК значения основных показателей печеночной детоксикации (уровень СМ в плазме крови, степень ее токсичности) были меньше по сравнению с контрольными (физраствор внутрибрюшинно 1 раз в неделю в течение 60 дней и этанол интрагастрально ежедневно в течение 2 мес.) на $25,2\%$ ($p < 0,05$, $n = 9$) и $28,5\%$ ($p < 0,05$, $n = 9$) соответственно. ПНС у крыс в этих условиях уменьшалась по сравнению с контролем на $27,1\%$ ($p < 0,05$, $n = 9$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс ($n = 7$) в контроле (этанол интрагастрально ежедневно и физраствор внутрибрюшинно 1 раз в неделю в течение 60 дней) составили $1,13 \pm 0,029$ г/л, $2,8 \pm 0,32$ ед. и $35,4 \pm 3,68$ мин соответственно.

Обнаружено, что действие этанола в организме животных, получавших $GdCl_3$, сопровождается не только менее значительным угнетением процессов теплообмена и детоксикации, но и не столь значимым снижением уровня T_3 в плазме крови (рисунок).



- 1 — физраствор внутрибрюшинно 1 раз в неделю + этанол интрагастрально ежедневно, 60 дней, $n = 7$;
 2 — $GdCl_3$ (10 мг/кг) внутрибрюшинно 1 раз в неделю + физраствор интрагастрально ежедневно, 60 дней, $n = 7$;
 3 — $GdCl_3$ (10 мг/кг) внутрибрюшинно 1 раз в неделю + этанол интрагастрально ежедневно, 60 дней, $n = 8$;
 * — изменения достоверны по отношению к контролю (контроль — интактные животные)

Рисунок — Изменение (% к контролю) содержания трийодтиронина (T_3) и тетраiodтиронина (T_4) в плазме крови крыс с хронической этаноловой интоксикацией в условиях депрессии КК $GdCl_3$

Обнаружено, что действие этанола в организме животных, получивших $GdCl_3$, сопровождается не столь значимым снижением уровня T_3 в плазме крови. Так, концентрация T_3 и T_4 в плазме крови у крыс с хронической алкогольной интоксикацией (внутрибрюшинное введение физраствора 1 раз в неделю в течение 60 дней и интрагастральное введение 30 %-го раствора этанола в течение 60 дней) составляла $0,6 \pm 0,14$ ($n = 8$) и $50,7 \pm 5,86$ нмоль/л ($n = 8$), а у животных, которым за 12 ч до введения этанола 1 раз в неделю в течение 8 недель внутрибрюшинно вводился водный раствор $GdCl_3$, составляла $1,0 \pm 0,13$ ($n = 9$) и $51,3 \pm 4,18$ нмоль/л ($n = 9$).

Опыты показали, что хроническая алкогольная интоксикация у крыс, которым предварительно за 12 ч до интрагастрального введения этанола вводили один раз в неделю в течение 60 дней внутрибрюшинно ингибитор КК $GdCl_3$ (10 мг/кг), сопровождается менее значимым повышением уровня АЛАТ, АсАТ, NO_3^-/NO_2^- в плазме крови и температуры тела.

Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 2 недель крысам ингибитора аргиназы N^{ω} -гидрокси-нор-L-аргинина (nog-NOHA) фирмы ВАСhЕМ (Германия) в дозе 10 мг/кг статистически значимо не сказывалось на температуре тела и приводило к снижению активности аргиназы печени на $70,8\%$ ($p < 0,05$, $n = 7$). Выявлено, что в условиях депрессии аргиназы печени nog-NOHA действие этанола сопровождается более значимым угнетением детоксикационной функции печени, повышением уровня NO_3^-/NO_2^- в плазме, понижением температуры тела. Температура тела у крыс, подвергшихся хронической этаноловой интоксикации, снижалась на $1,2 \pm 0,16$ ($p < 0,01$, $n = 12$), а в условиях действия nog-NOHA на $1,6 \pm 0,13\text{ }^{\circ}C$ ($p < 0,05$, $n = 8$). Содержание NO_3^-/NO_2^- в плазме крови у крыс с хронической алкогольной интоксикацией ($n = 8$), получавших nog-NOHA, по сравнению с уровнем в контрольной группе животных (алкоголизация и внутрибрюшинное введение физраствора, $n = 8$) было выше на $47,1\%$ ($p < 0,05$).

Установлено, что действие этанола у крыс в условиях предварительной (за 30 мин до интрагастрального введения животным этанола в течение 60 дней) инъекции L-NAME по сравнению с контрольной группой животных ведет к менее выраженному угнетению процессов детоксикации. ПНС, уровень СМ в плазме

ме крови и СТК у опытных крыс, подвергшихся хронической алкоголизации, по сравнению с животными контрольной группы (внутрибрюшинное введение физраствора и хроническая алкоголизация, $n = 8$) были ниже на 27,1 % ($n = 9$, $p < 0,05$), 48,3 % ($n = 8$, $p < 0,05$) и 24,2 % ($n = 8$, $p < 0,05$) соответственно. Активность АлАТ и АсАТ плазмы крови у крыс, подвергшихся хронической алкоголизации в условиях действия в организме животных блокатора NO-синтазы, по сравнению с животными контрольной группы была ниже соответственно на 37,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 48,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ — на 39,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$).

Выявленные особенности изменений детоксикационной функции печени, а также уровня в плазме крови йодсодержащих гормонов и $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ при хронической алкогольной интоксикации как в условиях функциональной недостаточности КК, так и депрессии аргиназы печени, дали основания предположить, что активность аргиназы печени и КК определяют выраженность процессов детоксикации и определяют формирование тиреоидного статуса при хронической алкогольной интоксикации.

По-видимому, выявленные особенности изменения детоксикационной функции печени и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови у крыс при хронической алкоголизации в условиях депрессии КК GdCl_3 , могут быть обусловлены функциональным состоянием КК, активность которых, возможно, является важным звеном оптимизации тиреоидного статуса организма при этом состоянии.

Выявлено, что у гипотиреоидных крыс имеет место снижение активности аргиназы печени, температуры тела и процессов детоксикации. Так, до начала введения мерказолила ректальная температура у крыс опытной группы составляла $37,3 \pm 0,10$ °C ($n = 12$), а через 60 дней его применения снижалась на 0,9 °C ($p < 0,05$). ПНС у гипотиреоидных крыс ($n = 8$) увеличивалась на 29,4 % ($p < 0,05$), а содержание СМ — на 18,8 % ($p < 0,05$). СТК в этих условиях возрастала на 17,1 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. У гипотиреоидных крыс снижалась активность аргиназы печени на 25,6 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и повышался уровень валина в крови на 22,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$).

У гипертиреоидных крыс ($n = 7$) имело место повышение активности аргиназы, детоксикационной функции печени и температуры тела. Так, ПНС сокращалась на 26,5 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю и составляла $21,4 \pm 2,65$ мин, содержание в плазме крови СМ снижалось на 21,6 % ($p < 0,05$), а СТК на 19,8 % ($p < 0,05$). У крыс с экспериментальным гипертиреозом температура тела повышалась на 0,7 °C ($p < 0,05$), а активность аргиназы печени — на 41,0 % ($p < 0,05$).

Угнетение аргиназы печени L-валином устраняло повышение температуры тела на действие экзогенного трийодтиронина. Так, ректальная температура у гипертиреоидных крыс ($n = 8$), получавших через день в течение 20 дней за 30 мин до интрагастрального введения T_3 внутрибрюшинно L-валин (100,0 мг/кг), была на 0,7 °C ($p < 0,05$) ниже температуры тела у животных контрольной группы и составляла $37,2 \pm 0,13$ °C.

Учитывая, что как депрессия КК GdCl_3 , так и угнетение NO-синтазы L-NAME ослабляет гепатотоксическое действие этанола, а также его подавляющее влияние на процессы детоксикации и уровень йодсодержащих гормонов в крови, есть основания полагать, что продукция КК NO в условиях хронической алкоголизации имеет значение в патогенезе хронической алкогольной интоксикации.

Заключение. Хроническая этаноловая интоксикация у крыс сопровождается снижением температуры тела, уровня три- и тетраiodтиронина в плазме крови, активности аргиназы печени, увеличением ПНС и повышением уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, СМ, СТК, а также активности АлАТ и АсАТ в плазме крови. В изменениях детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса организма и температуры тела, индуцированных хронической интоксикацией этанолом, участвуют аргиназа печени и клетки Купфера. Действие в организме как ингибитора КК GdCl_3 , так и ингибитора NO-синтазы L-NAME ослабляет, а ингибитора аргиназы ng-NOHA способствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени, уровня трийодтиронина в крови и температуры тела при хронической алкогольной интоксикации. По-видимому, продукция купферовскими клетками NO в условиях алкоголизации имеет значение в патогенезе хронической алкогольной интоксикации.

Литература

1. Буко, В. У. Метаболические последствия алкогольной интоксикации / В. У. Буко, О. Я. Лукивская, А. М. Хоха // Минск : Белорусская наука, 2005. — 207 с.
2. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени : обзор / Д. Н. Маянский // Патофизиология. — 1985. — № 4. — С. 80–86.
3. Висмонт, А. Ф. Роль аргиназы печени в процессах детоксикации и ее участие в механизмах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // Доклады НАН Беларуси. — 2011. — Т. 55, № 2. — С. 83–87.
4. Тэйлор, Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тэйлор, Л. Х. Аларсон, Т. Р. Биллиар // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 905–923.

5. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // *Anal. Biochem.* — 1971. — Vol. 39, № 2. — P. 412–417.
6. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation / H. Moshage [et al.] // *Clin. Chem.* — 1995. — Vol. 41, № 6. — P. 892–896.
7. Boucher, J. L. Selective inhibitors and substrates for arginases and nitric oxide syntheses / J. L. Boucher // *Fund. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 18, № 1. — P. 5–15.

TO THE PARTICIPATION OF LIVER ARGINASE AND KUPFFER CELLS IN DETOXICATION PROCESSES AND THYROID STATUS FORMATION IN RATS WITH CHRONIC ETHANOL INTOXICATION

Lobanova V. V., Vismont F. I.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Alcohol pathology is one of the most important problems of modern medicine. It's known that the high morbidity and mortality rate caused by regular use of alcoholic beverages is associated with toxic effects of ethanol on the most important human organs, primarily liver.

The aim of investigation was determination the liver arginase activity and Kupffer cells importance in detoxication processes and thyroid status formation in rats with chronic ethanol intoxication.

In experiments on rats it was established, that in conditions of liver arginase depression by N^o-hydroxy-L-arginine, chronic alcoholization is accompanied by a more significant inhibition of the liver detoxication function, an increase in the content of NO₃⁻/NO₂⁻ in plasma, decrease in body temperature. Inhibition of the Kupffer cells activity by gadolinium chloride reduces toxic effect of ethanol on the liver, as well as the development of typical changes in the liver arginase activity, detoxification processes and body temperature in rats with chronic ethanol intoxication.

Keywords: chronic ethanol intoxication, detoxification, liver arginase, Kupffer cells, thyroid status.

Поступила 24.07.2018

ОСОБЕННОСТИ МОРФОСТРУКТУРНЫХ И ГИСТОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Алексеев С. А.¹, Руденок В. В.¹, Усович А. К.², Алексеев Д. С.², Руденок П. В.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Реферат. На 30 животных создана модель экспериментального абдоминального сепсиса, отражающая стадии развития генерализованной интраабдоминальной инфекции — индукционной, катаболических нарушений, прогрессирующей (далее — ПОН). Изучен 81 гистологический срез ткани селезенки у 30 животных с учетом морфоструктурных и гистохимических нарушений. Установлена зависимость полученных в ткани индуктивной и эффекторной зон иммуногенеза нарушений при различных стадиях абдоминального сепсиса в эксперименте.

Ключевые слова: абдоминальный хирургический сепсис, экспериментальные животные, морфоструктурные и гистохимические нарушения, ткань селезенки.

Введение. Ни одна из нозологических форм заболеваний, имеющих в основе инфекционное происхождение, не вызывает столь оживленного и постоянного интереса, как проблема хирургического сепсиса. Летальность при данном заболевании не имеет существенной тенденции к снижению на протяжении последних десятилетий, варьируя от 20 до 50 %, а при присоединении септического шока и ПОН увеличивается до 70–80 % и выше [2, 5].

Согласно современным признакам идентификации генерализованной интраабдоминальной инфекции диагноз сепсиса устанавливают, исходя из следующей триады признаков: наличия хирургического интраабдоминального очага (панкреато-, холангиогенного, перитонеального, интестинального) и не менее 2-х признаков ССВО-синдрома системного воспалительного ответа; выявления клинико-лабораторных проявлений ПОН [1, 4].

Течение и исход абдоминального сепсиса сопровождаются развитием вторичного индуцированного иммунодефицита и затрагивают функционирование всех звеньев иммуногенеза [3]. Вместе с тем, в име-

ющихся источниках литературы недостаточно отражены структурные и гистохимические нарушения внутренних органов, прежде всего, селезенки как центрального звена местной (периферической) иммунной системы ЖКТ в зависимости от стадии абдоминального сепсиса – индукционной, катаболической, нарастающей ПОН.

Цель работы — оценить степень морфоструктурных и гистохимических нарушений в ткани селезенки при различных стадиях экспериментального абдоминального сепсиса.

Материалы и методы. Проведен анализ 81 гистологического среза селезенки, полученного у 30 экспериментальных животных (крысы линии Вистар). При экспериментах были соблюдены все принятые правила работы с экспериментальными животными (Страсбург, Франция; 1986, Директива Совета ЕС 86/609 от 24.11.1986), получено одобрение внутривузовских комитетов по этике. Операции выполнялись после предоперационной премедикации в составе смеси дроперидола (0,5 мг/кг), димедрола (1,5 мг/кг), анальгина (60 мг/кг). Для общего обезболивания использовали внутримышечное введение 1,0 %-го раствора тиопентала натрия в дозе 0,5–0,6 мл/кг массы тела животного.

Абдоминальный сепсис с полиорганной недостаточностью создавался моделированием распространенного перитонита (по Усикову) путем размещения удаленного червеобразного отростка (с предварительно перемещенным в него каловым содержимым из просвета) в мезогастральную область. Дополнительно на 40–60 % суживали просвет терминального отдела тонкого кишечника (на 1–1,5 см проксимальнее илеоцекального угла) с помощью шелковой лигатуры. Через 24 ч животным вводили 24-часовую культуру золотистого стафилококка (штамм № 3347) в количестве 10 млрд ед. Абдоминальный сепсис выявлен у всех экспериментальных животных через 3-е сут от начала эксперимента. Морфоструктурные и гистохимические нарушения внутренних органов изучали в динамике — на 1–2-е сут; после развития ПОН — на 3–4-е сут.

Исследуемый биопсийный материал, взятый из ткани селезенки после фиксации в 10 %-м растворе нейтрального формалина и растворе Биен, подвергали обезвоживанию в нарастающей концентрации спиртов (60; 70; 80; 90; 100 °). На следующем этапе биопсийные ткани были отработаны парафином, после чего из готовых блоков изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые затем повторно депарафинизировали. Полученный материал окрашивали в *trivial* с последующей селективной гистохимической реакцией для определения:

А. Глюкозаминогликанов в составе межклеточного вещества по реакции ШИК (PAS).

Б. Элементов соединительной ткани селезенки (при окраске Маллори).

В. Ретикулярной стромы селезенки (путем импрегнации по методике Futu).

Г. Микроциркуляции (путем окраски тионином).

Д. Метакромазии (путем окраски толуоидиновым синим).

Результаты и их обсуждение. *Индукционная (каскадная) стадия абдоминального сепсиса.* Макроскопически размер и цвет селезенки были неизменными. В капсуле селезенки отмечены коллагеновые и эластические волокна, незначительное число фибробластов и клеток гладких мышечных волокон. Волокна, преимущественно коллагеновые, были достаточно отчетливыми, без признаков фрагментации. В трабекулах, расположенных от капсулы к центру, хорошо прокрашенных орсеином, отчетливо преобладали эластические волокна. В паренхиме отмечено скопление лимфоидной ткани на фоне белой пульпы, представлены видимые скопления лимфоцитов, плазмочитов и макрофагов с внутренней эксцентричной узловой артерией. В лимфатических узлах ворот селезенки хорошо выявлялись 4 зоны. В периартериальной зоне вокруг артерий были расположены лимфоциты, ядра которых имели полиморфную структуру. Реактивная зона была богата лимфоцитами, лимфоцитами, ретикулярными клетками и макрофагами. Зона мантии в основном состояла из лимфоплазмочитарной инфильтрации с незначительным числом макрофагов (при окрашивании орсеином) на фоне имеющихся ретикулярных волокон. В маргинальной зоне были выявлены синусоидные сосуды, различные типы лимфоцитов и небольшое число макрофагов. Красная пульпа селезенки состояла из ретикулярной ткани, сосудов синусоидного типа и форменных элементов крови, представленных преимущественно эритроцитами. Средняя оболочка трабекулярной артерии была малозаметна. В наружной оболочке пульпарной артерии при окрашивании орсеином были отмечены спиралевидные эластические волокна. Крупные сосуды в основном имели гиперемию; эндотелий в них был с признаками отека и включал лимфоидные скопления. Вокруг хорошо выраженных капилляров красной пульпы, подверженных легкой дезорганизации, выявлялись полости, заполненные тромбированными массами. В полостях синусоидов встречались скопления детрита, эритроцитов и лимфоцитов. Их эндотелиальный слой частично был подвержен мукоидной дистрофии. Снаружи выявлялись анастомозированные ретикулярные волокна.

Стадия катаболических нарушений. Микроскопически определяемая соединительная ткань, покрывающая селезенку, имела признаки мукоидной дистрофии. В фибробластах, клетках гладкой мускулатуры, трабекулах, из которых состояла ее капсула, отмечено избыточное содержание эластических волокон.

В некоторых местах волокна анастомозировали между собой, за счет чего они приобрели сетевое строение. В лимфатических узлах, расположенных в паренхиме селезенки, был заметен отек, а в некоторых местах отчетливо обнаруживалось смещение слоев, хотя основная граница между красной и белой пульпой была отчетливо заметной.

В отличие от индукционной стадии сепсиса отмечено повышение уровня лимфобластов и макрофагов. Наряду с макрофагальной реакцией выявлялись эозинофилы, плазмциты и моноциты. В макрофагах капсулы и в трабекулах имели место признаки липоидоза. Размеры реактивного центра в отличие от предыдущей стадии были относительно увеличенными; ретикулярные клетки содержали большее число лимфобластов. В цитоплазме макрофагов были хорошо заметны остатки детрита и клеточных элементов.

В мантийном отделе установлена существенная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Здесь же на фоне признаков фиброза были отмечены дистрофия и утолщение ретикулярных волокон. Синусы, охватывающие маргинальный отдел, были расширенными, окружены макрофагами и лейкоцитами. В ретикулярной строме красной пульпы отмечался фиброз волокон, подвергшихся ретикулярной дистрофии и склерозированию. Ряд волокон содержал элементы фрагментации и разрушения.

Внутри селезенки выявлен частичный или полный спазм сосудов, дистония артерий с расширением их просвета и заполнением клеточными и кровяными включениями. В сосудах микроциркуляторного русла и преимущественно в капиллярах выявлялось повышение их извилистости на фоне отдельной аневризматической трансформации.

Стадия прогрессирования ПОН. Макроскопически размеры селезенки были относительно увеличенными — на срезе преобладала темно-коричневая окраска с сероватыми прослойками. Микроскопически капсула, покрывающая селезенку, состояла из соединительной ткани и была подвержена дистрофическим изменениям на фоне увеличения объема гладкомышечных элементов. Объем трабекул был также увеличенным на фоне их извилистой формы. В то же время трабекулы имели значительное число эластичных волокон, окрашивающихся орсеином.

Объем белой пульпы селезенки был значительно увеличенным, часть лимфоузлов находилась в смешанном состоянии. Отмечено резкое увеличение реактивных центров узлов с истончением их маргинальной прослойки. При этом в реактивных центрах, в свою очередь, выявлены в большом числе незрелые лимфоидные элементы, плазмциты, макрофаги и ретикулоциты.

Мантия селезенки была истонченной и состояла из лимфоцитов малого или среднего диаметра. В лимфатических узлах были заметны кровенаполнение, отек, фиброз, увеличение числа ретикулярных волокон. В полости синусов отмечены эозинофилы и плазматические клетки.

В красной пульпе селезенки обнаружены очаговые кровоизлияния и склеротически измененные волокна, подверженные мукоидной дистрофии с участками гемосидерина и плазмцитогенеза. Клеточные элементы состояли из лимфоцитов и большого числа плазмцитов. При данной стадии сепсиса характерно было уменьшение количества Т-лимфоцитов на фоне увеличения уровня В-лимфоцитов. Эндотелий сосудов был отечным, в единичных случаях полностью отсутствовал.

Выводы:

1. Моделируемая модель экспериментального сепсиса полностью воспроизводит этапы генерализации интраабдоминальной инфекции: индукционный, катаболических нарушений, прогрессирования ПОН.

2. Существенным морфоструктурным и гистохимическим изменениям при абдоминальном сепсисе подвержен центральный орган периферической иммунной системы ЖКТ — селезенка, которая посредством индукторной зоны участвует в процессах восприятия и первичной обработки микробных антигенов, за счет эффекторной — реализует тип иммунного ответа.

3. Стадия катаболических нарушений в отличие от индукционной характеризуется активацией лимфобластов и макрофагов на фоне увеличения размеров реактивного центра, дистрофии ретикулярных волокон, фиброза стромы красной пульпы и нарушений микроциркуляторного русла.

4. Проявлениями стадии нарастающей ПОН являются: увеличение объема трабекул и белой пульпы селезенки; появление незрелых лимфоцитарно-плазматических клеток, истончение мантии; уменьшение числа Т-лимфоцитов на фоне увеличения уровня В-лимфоцитов в красной пульпе.

5. Представленные морфоструктурные и гистохимические нарушения в ткани селезенки формируют предпосылки индуцированного вторичного иммунодефицита при абдоминальном сепсисе и обуславливают необходимость разработки стадийной иммунокорректирующей терапии.

Литература

1. Хабиб, О. Эпидемиология септического синдрома: данные восьми академических центров / О. Хабиб // Рус. мед. журнал. — 1998. — Т. 6, № 13. — С. 10.
2. Шано, В. П. Сепсис и синдром системного воспалительного ответа / В. П. Шано и [др.] // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 4. — С. 60–64.

3. Berger, D. Management of abdominal Sepsis / D. Berger, K. Buttenschoen // *Langenbecks Arch Surg.* — 1998. — Vol. 383, № 1. — P. 35–43.
4. Cascio, A. Sepsis definitions / A. Cascio, Ch. Iaria // *Lancet.* — 2013. — Vol. 381, № 9885. — P. 2249.
5. Sepsis Definitions Time of Change / I. L. Vincent [et al.] // *Lancet.* — 2013. — Vol. 381, № 9868. — P. 774–775.

CHARACTERISTIC FEATURES OF MORPHOSTRUCTURAL AND HISTOCHEMICAL DISORDERS IN THE SPLEEN AT DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENTAL ABDOMINAL SEPSIS

Alekseev S. A.¹, Rudenok V. V.¹, Usovich A. K.², Alekseev D. S.², Rudenok P. V.¹

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University”, Vitebsk, Republic of Belarus*

A model of experimental abdominal sepsis reflecting the developmental stages of generalized intra-abdominal infection — induction stage, catabolic disorders, progressive MOF — has been created on 30 animals. 81 histological sections of the spleen tissue in 30 animals taking into account morphostructural and histochemical disorders have been studied. The dependence of the disturbances obtained in the tissue of the inductive and effector zones of immunogenesis on different stages of experimental abdominal sepsis has been established.

Keywords: abdominal surgical sepsis, experimental animals, morphostructural and histochemical disorders, spleen tissue.

Поступила 09.07.2018

ОСОБЕННОСТИ МОРФОСТРУКТУРНЫХ И ГИСТОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЛИМФОУЗЛОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Алексеев С. А.¹, Руденок В. В.¹, Мяделец О. Д.², Алексеев Д. С.², Руденок П. В.¹

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

²*Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь*

Реферат. У 24 экспериментальных животных создана модель абдоминального хирургического сепсиса, отражающая стадии развития генерализованной интраабдоминальной инфекции — индукционной, катаболических нарушений, прогрессирующей полиорганной недостаточностью (далее — ПОН) и изучено 42 гистологических среза ткани брыжеечных лимфоузлов с учетом морфоструктурных и гистохимических нарушений. Установлена зависимость полученных изменений в ткани индуктивной и эффекторной зон лимфоузлов при различных стадиях абдоминального сепсиса в эксперименте.

Ключевые слова: абдоминальный хирургический сепсис, экспериментальные животные, морфоструктурные и гистохимические нарушения, брыжеечные лимфоузлы.

Введение. Сегодня смертность от сепсиса занимает 11-е место среди причин летальных исходов, что составляет лишь неполную часть «надводного айсберга» статистики.

При одной из форм хирургического сепсиса — абдоминальной — происходит одновременное поступление микробных антигенов и бактериальных модулинов из трех основных источников — интраабдоминально локализованного гнойно-деструктивного очага, перитонеального экссудата и просвета парализованного тонкого кишечника, приводящих в совокупности к формированию комбинированного вторичного индуцированного иммунодефицита (далее — ВИД) [3, 4]. Последний затрагивает все уровни изменений иммунной системы: гибель клеток (некроз, апоптоз), функциональную клеточную блокаду (как клеточных рецепторов, так и путей передачи сигналов); дисбаланс клеточных субпопуляций; глубокие нарушения в системе гуморального иммуногенеза [2]. Развитие ВИД непосредственно затрагивает все звенья местной иммунной системы ЖКТ, второй по представительской функции и численности после бронхолегочной, образующей в совокупности ее «периферический» отдел, в который входят множественные брыжеечные лимфоузлы, лимфоидная ткань кишечника, аппендикса, селезенки с объединяющей их системой рециркуляционных клеток [1].

Несмотря на множество научных публикаций, посвященных хирургическому сепсису, вопросы стадийных изменений периферического звена иммуногенеза ЖКТ — брыжеечных лимфоузлов отражены недостаточно.

Цель работы — оценить степень морфоструктурных и гистохимических нарушений в брыжеечных лимфоузлах при различных стадиях экспериментального абдоминального сепсиса.

Материалы и методы. Проведен анализ 42 гистологических срезов брыжеечных лимфоузлов, полученных у 24 экспериментальных животных (крысы линии Вистар). При выполнении экспериментов были учтены общеустановленные правила работы с экспериментальными животными (Страсбург, Франция; 1986, Директива Совета ЕС 86/609 от 24.11.1986), получено одобрение внутривузовских комитетов по этике. Оперативные вмешательства выполнялись после стандартной премедикации путем внутримышечного введения 1,0 %-го раствора тиотентала натрия в дозе 0,5–0,6 мл/кг массы тела животного.

Абдоминальный сепсис моделировали по Усикову путем размещения пересеченного и заполненного каловой взвесью червеобразного отростка с дополнительным сужением на 40–60 % просвета подвздошной кишки и введением через 24 ч 24-часовой культуры золотистого стафилококка (штамм № 3347) в количестве 10 млрд ед. У всех экспериментальных животных через 3 сут выявлен абдоминальный сепсис с прогрессирующей ПОН. Морфоструктурные и гистохимические нарушения внутренних органов оценивали в динамике: на 1–2 и 3–4-е сут.

Исследуемый биопсийный материал, взятый из брыжеечных лимфоузлов после их фиксации в растворе нейтрального формалина, последовательно проводили через нарастающие концентрации спиртов, затем из готовых парафиновых блоков получали срезы толщиной 5–7 мкм, которые повторно депарафинизировали. Срезы окрашивали путем селективных гистохимических реакций для последующего определения: глюкозаминогликанов в составе межклеточного вещества (в реакциях ШИК (PAS)); элементов соединительной ткани (по методике Маллори); реакцией микроциркуляции (путем окраски тионином); метахромазии (путем окраски толуоидиновым синим).

Результаты и их обсуждение. *Индукционная (каскадная) стадия сепсиса.* Макроскопически размеры лимфоузлов варьировали в от 1,3×0,7 и до 1,7×0,9 см. Форма большинства лимфоузлов была овальной, реже встречалась полигональная форма. Снаружи лимфоузлы были утолщенными за счет отека капсулы. Последняя состояла из волокон соединительной ткани с отдельными участками фрагментации. В трабекулах, исходящих от капсулы, имели место выраженная дистрофия и лимфатическая инфильтрация. В коллагеновых и ретикулярных волокнах трабекул, находящихся в мозговом веществе, также установлена фрагментация.

В межволоконном пространстве содержание промежуточного вещества было заметно увеличенным, в их рыхлых отделах отмечались участки недостаточного окрашивания с распадом сетевидных волоконистых структур. Плохое окрашивание эластических волокон, хаотическое их расположение и признаки гиперплазии клеточных скоплений гладких мышц на фоне увеличения гиперхроматина в ядрах являлись характерными признаками межклеточной дистрофии элементов соединительной ткани, составляющей до 10–12 % от их общего объема ($p < 0,05$).

В кортикальном отделе лимфоузлов выявлялись сегменты, состоящие из 2–3 зернышек, окруженных трабекулами. Фолликулы имели крупную, неровную, чаще — «гантелевидную» форму в виде песочных часов. Размер реактивных центров был увеличенным. Местами данные центры сливались между собой. Размер центров был незначительным по площади; ядра в них были окружены гетерохроматиновыми лимфоцитами. Клеточные компоненты характеризовались митотической активностью. При этом встречались как клетки с многоядерными детритами, так и иммунобласты больших размеров. Также обнаруживались макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы, имеющие зернистость в цитоплазме.

В паракортикальном отделе лимфоузлов выявлялась гиперплазия. Посткапиллярные вены были существенно увеличенными, эндотелиоциты пребывали в состоянии незначительного отека. Строма узлов имела также признаки отека и была инфильтрирована лимфоцитами, интердигестивными клетками, плазматическими и лимфоцитами. Наряду с ними встречались клетки средних размеров, характеризовавшиеся мономорфной структурой и диффузным расположением (микролимфоциты). Ядерные мембраны данных клеток имели четкую выраженность, хроматин имел грубую сетевидную форму, а число нуклеотидов достигало 1–3. Цитоплазма в них была базофильной и имела митозные включения. Ретикулярная строма вокруг данных клеток имела признаки отека, количество межволоконного вещества было заметно увеличенным. Из клеточных элементов в основном определялись лимфоциты с тонкой цитоплазмой и ядрами с неровными краями, содержащими несколько ядрышек (1–2), а также микролимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы. В просвете венул отмечались лимфоциты крупных размеров. Данная стадия сепсиса проявлялась расширением краевых и фолликулярных синусов лимфоузлов с заполнением их аморфным веществом. При морфометрической оценке общая площадь коркового вещества составила 45 % ($p < 0,05$), мозгового — 33 % ($p < 0,05$), соединительной ткани — 12 % ($p < 0,01$).

Стадия катаболических нарушений. При микроскопическом исследовании отмечено увеличение размеров лимфоузлов, часть которых на срезе имели дольчатую форму, разделенную соединительной тканью. Микроскопически брыжеечные лимфоузлы характеризовались утолщением капсулы с наличием в межволоконном пространстве жировых элементов. Коллагеновые волокна имели признаки фрагмента-

ции и разрыхления. В составе капсул и трабекул сосудов, участвующих в васкуляризации лимфоузлов, отмечены утолщение, а в некоторых участках — элементы крови. Волокна капсулы имели фрагментативный характер и не образовывали пучков. В отличие от предыдущей стадии содержание массы капсул и трабекул было увеличенным до 14 % ($p < 0,01$).

Границы между корковым и мозговым слоями были нарушенными, а в кортикальном слое лимфоузлов определялась зона, состоящая из 1–3 фолликулов, имеющих полиморфную форму. На фоне отека и дистрофии были отмечены участки разрыхления. На периферии фолликулов отмечалось лимфоцитарное «кольцо». В отличие от индукционной стадии сепсиса оно было более тонким, а клеточное содержимое фолликулов — смешанным. Клетки имели среднюю степень митотической активности, в некоторых из них имелись некротические и некробиотические нарушения. Паракортикальная зона лимфоузлов отличалась наличием посткапиллярных венул с незначительным числом лимфоузлов, расположенных более рыхло и более тесно связанных со стенками сосудов. В указанной зоне отмечены высокая макрофагальная активность, гиперемия, избыточное кровенаполнение на фоне расширения просвета сосудов. Очаги некрозов чаще всего были окружены лейкоцитарными инфильтратами. Резкое анастомозирование шнуров мозгового вещества характеризовалось избыточным кровенаполнением и отеком стромы с высокой дифференцировкой клеток. Среди последних выявлялись плазмциты и лимфоциты, а также незначительное число макрофагов. В некоторых отделах паракортикальной зоны было установлено альвеолярное строение, созданное ретикулярными волокнами и межволоконными структурами на фоне хаотично расположенных многоядерных клеток. Выявлялось расширение краевых, межфолликулярных и мозговых синусов; присутствовали бластные элементы, детритные скопления и различные клетки крови. По краям синусов отмечены скопления гистиоцитов, имеющих гистиоцитозные признаки. При морфометрической оценке общая площадь коркового вещества составила 45 %, мозгового вещества — 33 %, капсул и трабекул — 12 % ($p < 0,05$).

Стадия прогрессирования ПОН. Макроскопические размеры лимфоузлов составили от 1,6×1,0 до 2,1×1,5 см. На разрезе чаще всего они состояли из конгломератов, включавших 3–4 доли. Микроскопически в капсуле выявлялся отек жировых элементов с явлениями фрагментации и разрушения. Волокна были представлены преколлагеновым и коллагеновым типами с признаками дистрофии. Данные волокна располагались хаотично, в промежутках между ними отмечены лейколимфоцитарные инфильтраты. Сосуды были расширенными, стенка их была подвержена дистрофии, а просветы «закупорены» эритроцитарными массами. Равномерное распределение по сравнению с предыдущими стадиями сепсиса трабекул было изменено ввиду повышения проницаемости сосудов и избыточного скопления гемосидерина. Корковое и мозговое вещество лимфоузлов, как правило, не определялось. В корковом слое большинства из них границы отсутствовали из-за их полиморфизма. Форма реактивных центров была измененной, в некоторых участках граница центров сливалась со стромой. Здесь же наряду с наличием митотически активных лимфобластов и иммунобластов отмечалась выраженная макрофагальная реакция. По краям реактивных центров выявлялись тонкие кольца, состоящие из центроцитных клеток. Кортикальный слой лимфоузлов включал зоны-участки т.н. «погасших» лимфатических узлов без признаков митотической активности.

Несмотря на четкое отсутствие границ паракортикального слоя выявлялись расширенные посткапиллярные вены и большое количество моноцитов и макрофагов с неоднородной цитоплазмой, содержащей клетки с малым ядрышком. В корковой зоне определялись «шнурообразные» элементы, связанные с нарушением питания (гипоксией). В некоторых отделах отмечены кровоизлияния и лакуны, состоящие из детритных, аморфных и эритроцитарных скоплений, в других были видны суженные просветы сосудов, закупоренные массами с признаками дистрофии. В строме лимфоузлов волокна были отечными, «набухшими», а межволоконное аморфное вещество — увеличенным за счет снижения эозинофильности. Отмечена высокая активность плазматических клеток, обусловленная воздействием антигенов. «Пороговые» клетки располагались по краям синусов и были подвержены дистрофическим изменениям. В просвете увеличенных синусов обнаружены эритроциты, лейкоциты и детритные включения. При морфометрическом анализе лимфоузлов площадь их коркового вещества составила 38 %, мозгового — 24 %, соединительной ткани — 25 % ($p < 0,05$).

Выводы:

1. Морфоструктурные и гистохимические нарушения в брыжеечных лимфоузлах — важнейшей структурной единице периферической иммунной системы ЖКТ отражают особенности течения основных стадий генерализации интраабдоминальной инфекции.

2. Особенностью индукционной стадии экспериментального сепсиса являются активация реактивных центров кортикального слоя, гиперплазия паракортикального отдела и расширение краевых и фолликулярных синусов лимфоузлов на фоне повышения митотической активности иммуноцитов.

3. Стадия нарастания ПОН характеризуется редукцией коркового и мозгового слоев лимфоузлов на фоне снижения митотической активности иммуноцитов и повышения площади соединительно-тканых элементов.

4. Выявленные изменения в брыжеечных лимфоузлах при абдоминальном экспериментальном сепсисе обуславливают необходимость разработки их стадийной иммунокорректирующей терапии.

Литература

1. Беляков, И. М. Иммунная система слизистых / И. М. Беляков // Иммунология. — 1997. — № 7. — С. 7–12.
2. Выренков, Ю. Е. Патогенетическое обоснование эндолимфатической антибиотикотерапии в комплексном лечении сепсиса / Ю. Е. Выренков и [др.] // Акт. вопросы сепсисологии. — Тбилиси, 1990. — № 1. — С. 385–385.
3. Ларичев, А. Б. Снова о сепсисе: философия диалектического единства дефиниции и клинической практики / А. Б. Ларичев // Хирургия. — 2015. — № 10. — С. 84–87.
4. Deitch, E. A. Bacterial translocation: influence of different modes of power supply / E. A. Deitch // Gut (Engl). — 1994. — Vol. 35, suppl. 1. — P. 23–27.

CHARACTERISTIC FEATURES OF MORPHOSTRUCTURAL AND HISTOCHEMICAL DISORDERS OF THE ABDOMINAL LYMPH NODES AT DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENTAL ABDOMINAL SEPSIS

Alekseev S. A.¹, Rudenok V. V.¹, Myadelets O. D.², Alekseev D. S.², Rudenok P. V.¹

¹Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

²Educational Establishment “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”, Vitebsk, Republic of Belarus

A model of experimental abdominal sepsis reflecting the developmental stages of generalized intra-abdominal infection — induction stage, catabolic disorders, progressive MOF — has been created on 24 animals. 42 histological sections of the mesenteric lymph nodes taking into account morphostructural and histochemical disorders have been studied. The dependence of the disturbances obtained in the tissue of the inductive and effector zones of lymph nodes on different stages of experimental abdominal sepsis has been established.

Keywords: abdominal surgical sepsis, experimental animals, morphostructural and histochemical disorders, mesenteric lymph nodes.

Поступила 25.07.2018

ПЛАНИРОВАНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В БЕЛОРУССКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ

Гудкова Е. И., Жалейко Г. А., Ковганко Н. Н.

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

Реферат. Впервые обобщены данные по планированию научных исследований в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» и проанализированы результаты практической реализации выполненных сотрудниками университета научно-исследовательских работ.

Ключевые слова: научные исследования, планирование, реализация.

Введение. Особенности организации научных исследований в сфере здравоохранения Беларуси обусловлены потребностями постоянной активизации поисков решения проблем общественного здоровья, разработки рекомендаций по дальнейшему развитию системы планирования НИР с учетом принципов единства медицинской науки и практики. Координирующую роль при планировании научно-медицинских прикладных исследований, совершенствовании их научно-методического обеспечения осуществляет Министерство здравоохранения Беларуси как основной заказчик научной продукции в области общественного здоровья и здравоохранения. Основой развития системы планирования и управления ходом выполнения НИР является программно-целевой метод планирования, конкурсные начала и договорные отношения.

Результаты и их обсуждение. В Белорусском государственном медицинском университете (далее — БГМУ) планирование работ основывается на приоритетных направлениях научных исследований в области медицины и фармации на 2016–2020 гг., утвержденных Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190.

Ежегодно для повышения эффективности, сокращения сроков внедрения и освоения результатов в практике, исключения параллелизма с ранее проведенными исследованиями разрабатываются планы

работ, выполняемых в рамках государственных научных, научно-технических, отраслевых и других программ, прямых хозяйственных договоров с субъектами хозяйствования различных отраслей страны; отдельных инновационных проектов, инициативной кафедральной тематики.

Особое внимание при планировании НИР уделяется подбору и концентрации сил имеющегося кадрового научного потенциала — важнейшего индикатора высокой результативности прикладных разработок, рационального расходования бюджетных финансовых средств.

В университете наряду с постоянным участием в педагогической, лечебной и организационно-методической деятельности выполняют научные разработки, внедряют и широко используют новые технологии в лечении тяжелых патологических состояний, проводят уникальные медицинские вмешательства работники профессорско-преподавательского состава кафедр, а также магистранты, аспиранты, докторанты.

В числе научных руководителей заданий государственных программ научных исследований, инновационных проектов, работ прикладного характера выступают ведущие ученые-медики страны и университета, ученые с мировыми именами, труды которых получили широкое признание за рубежом: акад. НАН Беларуси Сукало А. В., чл.-корр. НАН Беларуси: Висмонт Ф. И., Третьяк С. И. и другие заслуженные деятели науки, лауреаты Государственных премий, заслуженные врачи Республики Беларусь.

Значимый вклад в определение и развитие основных научных направлений университета как ведущего научно-образовательного центра Беларуси вносят и 29 сформированных и действующих научно-педагогических школ, в т. ч. 8 — хирургического, 10 — терапевтического, 4 — стоматологического, 7 — теоретического профиля. В составы школ включены коллективы научно-педагогических работников, получившие известность в результате проведения значительного количества исследований, обеспечивающих высокую результативность в научно-технической, инновационной деятельности университета, и уровень практической подготовки кадров высшей квалификации, характеризующийся устойчивостью и преемственностью поколений.

Активно участвуют в развитии научной деятельности Совет молодых ученых и студенческое научное общество (далее — СНО). СМУ выполняет совместные научно-исследовательские проекты молодых ученых университета с другими научно-исследовательскими организациями, учреждениями образования, включая зарубежные, содействует международной интеграции молодых ученых и развитию международных научных и культурных связей в области медицинской науки. Ежегодно планируются и проводятся научно-практические конференции молодых ученых: «Инновации в медицине и фармации», «Фундаментальная наука в современной медицине». По материалам конференций выпускаются рецензируемые электронные сборники научных работ, проводятся конкурсы на лучшие научные работы.

С целью развития научного потенциала творческой молодежи, содействия ее профессиональному росту, активному участию в исследовательских работах Совет молодых ученых проводит мероприятия, способствующие повышению квалификации, обмену опытом молодых ученых: организация совместных научно-исследовательских проектов молодых ученых университета с научно-исследовательскими организациями, учреждениями образования и предприятиями, включая зарубежные; сбор сведений и предоставление информации молодым ученым о проходящих в Республике Беларусь и за рубежом мероприятиях, программах, конкурсах и о возможностях участия в них; представляет результаты исследований на научных мероприятиях, в средствах массовой информации, на Интернет-сайте университета, в научных печатных изданиях университета.

Неотъемлемая часть деятельности университета — научно-исследовательская работа студентов: одно из важнейших средств повышения качества подготовки специалистов с высшим образованием, способных творчески применять в практике здравоохранения достижения научного прогресса. Это подтверждается активным участием в работе большого числа студенческих научных кружков БГМУ, результативными выступлениями на конференциях различного уровня как отечественного, так и международного, публикациями в медицинских журналах и сборниках. Студенты вуза в свете развития медицинской науки страны активно сотрудничают с другими университетами как в пределах Беларуси, так и за рубежом, что обусловлено наличием прочного фундамента и четкой координации действий в сфере развития студенческой науки и многолетней работы СНО университета.

Кафедры университета проводят активную работу по выявлению одаренных выпускников университета и включению их в исследовательский процесс, вовлекая преимущественно студентов старших курсов, что связано с нацеленностью на избранную медицинскую специальность. При выполнении НИР студенты знакомятся с этапами теоретической и экспериментальной исследовательской работы, современными методами и техникой эксперимента, обработкой результатов; учатся работать с научной, патентной литературой, анализировать и оценивать состояние изучаемого вопроса, готовить рефераты, обзоры, отчеты, выступать с докладами, осваивать реальные условия работы в научных и лечебных коллективах. Принимают активное участие в работе многочисленных международных, республиканских, вузовских научно-

практических конференций, а также конкурсах и симпозиумах. Статистические данные показывают увеличение качества научных работ студентов и число студентов, занимающихся научно-исследовательской деятельностью в университете.

Прикладные научные исследования проводятся на базе структурных подразделений университета: научно-исследовательской части (в лабораториях и научных группах), кафедрах теоретического и клинического профиля.

В 2015–2017 гг. научные работники БГМУ участвовали в разработке новых методов оказания первой медицинской помощи, представленных в виде инструкций по применению методов, методик, способов диагностики, лечения, реабилитации, профилактики заболеваний; санитарных норм и правил, технических нормативных правовых актов, утвержденных Минздравом Республики Беларусь.

В 2018 г. планируется проведение около 160 НИР: по кафедральной инициативной тематике — свыше 80, из них к завершению запланировано 29 НИР; финансируемой тематике — свыше 70 работ, из них: 20 — новых заданий, будет завершено 17 тем; в 2019 г. — 132 НИР (по состоянию на 01.08.2018): по кафедральной тематике — 64, из них к завершению планируется 14 НИР; финансируемой тематике — 68 НИР, будет завершено 27 тематик.

Университет также разрабатывает перспективный детальный план проведения научных мероприятий: международных, республиканских, областных, городских, вузовских конференций, съездов, симпозиумов, конгрессов и т. д. с целью пропаганды и широкого обсуждения результатов исследований, представления их в средствах массовой информации, научных печатных изданиях. В ходе проведения научно-практических мероприятий, касающихся направлений развития здравоохранения Беларуси и охватывающих общенаправленную тематику медицинской науки (онкологии, хирургии, фтизиопульмонологии, стоматологии и др.), а также направления смежных сфер деятельности (химической, микробиологической и др.), обеспечивалось объединение специалистов разных областей науки. Это способствовало повышению эффективности отечественной медицинской науки, налаживанию деловых контактов с зарубежными партнерами, развитию взаимодействия и обмену опытом в области современных медицинских технологий, внедрению процессов информатизации и роботизированной техники, сокращающих время операций, снижающих возможные риски; систематизации и структурированию лечебных процессов, организации лекарственного обеспечения и фармацевтического производства, рациональной фармакотерапии; заключению договоров и соглашений о сотрудничестве и ускорению освоения результатов разработок в отраслях здравоохранения. На 2018 г. в план включено около 70 научных мероприятий, 2019 г. — свыше 80 (съезды, конгрессы, конференции, семинары, совещания, мероприятия по разделу «Молодежь»).

Изложенные подходы к планированию и проведению научных разработок позволяют на протяжении последних лет сохранить за БГМУ лидирующие позиции по итогам научной деятельности и практическим достижениям в системе здравоохранения Беларуси.

Результаты научных работ сотрудников БГМУ представлены во многих научных изданиях страны и ведущих рейтинговых журналах, имеющих индекс научного цитирования (SCOPUS, Российский индекс научного цитирования).

Внедрение и освоение научных результатов в диагностической и лечебной практике, профилактической работе подтверждено актами внедрения. Практическая реализация достижений медицинской науки университета осуществлена по различным специальностям учреждений здравоохранения Беларуси (внутренние и инфекционные болезни, эпидемиология и гигиена, кардиология, акушерство и гинекология, психиатрия, неврология и нейрохирургия, хирургия, онкология, педиатрия, стоматология, травматология и ортопедия, военная медицина, фармация и т. д.), обеспечивая повышение эффективности и **доступности медицинской помощи населению**, внося свой вклад в инновационное развитие страны.

Среди наиболее значимых научных разработок университета следует отметить итоги конкретных НИР, проведенных в рамках государственных научно-технических программ, государственных программ научных исследований, инновационных проектов, кафедральных инициативных тематик. Например, в рамках Государственной программы фундаментальных исследований создан программный комплекс, позволяющий в автоматизированном режиме выделять значимую информацию о морфологических параметрах сосудистых сетей, визуализируемых на эндоскопических изображениях, для совершенствования диагностики и повышения прогностической ценности заключений в онкологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, урологии, гинекологии, акушерстве. Метод основан на формализации признаков через применение достаточно конкретных и понятных параметров, способных количественно описать топологию сосудистой сети и индивидуальные особенности геометрии отдельных сосудов.

По заданию ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» разработан автоматизированный метод количественной интерпретации данных МРТ-исследований, позволяющий повысить достоверность заключений в динамике изменений патологических образований в тканевых структурах мозга,

а также обеспечить более раннее по сравнению с традиционными приемами обнаружение этих изменений. Метод работает на трехмерной цветной реконструкции многоочагового паттерна поражения и анализе его характеристик, предоставляемых через значения стереометрических параметров, обеспечивая высокую точность анализа в сочетании с сокращением времени исследования.

Сервисные функции программного комплекса дают возможность преобразования к единому виду координат объектов, визуализируемых при различных режимах МРТ-исследований и при исследованиях, разнесенных по времени проведения. Это создает необходимые условия для точного совмещения паттернов очагового поражения при оценке их миграционной и эволюционной активности.

Итогом инновационного проекта «Разработать и внедрить метод предварительной оценки эффективности терапии хронического вирусного гепатита С на основе анализа генетических полиморфизмов пациента» является разработка алгоритма оценки риска неэффективности лечения и внедрение в ряде ЛПУ Республики Беларусь. Практическая реализация и освоение результатов проекта на протяжении первого года обеспечило окупаемость стоимости затрат на его выполнение. Проведено генотипирование пациентов группы исследования по 4 локусам (rs12979860 IL28B, CCR5Δ32, -308G/A TNFα и -403G/A CCL5). Определено прогностическое значение указанных полиморфных локусов у населения Беларуси для предикции эффективности терапии ХВГС лекарственными средствами на основе интерферона в сочетании с рибавирином. Разработан метод комплексного генотипирования и оценки эффективности лечения в зависимости от генетического полиморфизма по исследуемым полиморфным локусам.

По линии кафедральной инициативной тематики реализованы в практику результаты выполненных научных разработок. Так, определяется частота врожденных пороков развития органов мочевой системы и первичного обструктивного мегауретера по данным ante- и постнатального ультразвукового исследования, повышает эффективность лечения наиболее распространенных урологических заболеваний путем усовершенствования методов диагностики, лечения, диспансерного наблюдения. Определены частоты выявления врожденных пороков развития органов мочевой системы (МС) в прена- и постнатальном периодах. Установлено: выявляемость ВПР органов МС, по данным постнатальных исследований, в 2,7 раза выше антенатальной выявляемости. Создан алгоритм пренатальной диагностики врожденных пороков развития органов МС плода и протокол пренатального консультирования урологом беременной, у плода которой выявлена аномалия мочевой системы. Новые разработки позволяют определять обоснованные показания для элиминации патологических плодов, своевременно оказывать квалифицированную помощь новорожденным, повысить доступность и эффективность лечения детей с аномалиями органов мочевой системы, а также обеспечивают непрерывность диагностического и лечебного процессов между родовспомогательными и другими лечебными учреждениями. Разработаны показания для хирургического лечения детей с первичным обструктивным мегауретером. Научнообоснована и внедрена в практику здравоохранения программа профилактики послеоперационных осложнений в ранний и поздний периоды после хирургического лечения; органосохраняющей или органосохраняющей операции у пациенток с подсфинктерной эктопией устья добавочного мочеточника удвоенной почки с учетом результатов исследования функционального состояния верхней половины удвоенной почки. Доказана целесообразность трехэтапной программы диспансерного наблюдения детей с первичным обструктивным мегауретером от антенатального периода и до 18 лет, основанной на выделении клинико-реабилитационных групп, практическая значимость которой доказана увеличением хороших результатов на 14,5 % и уменьшением итоговых неудовлетворительных результатов в 2,1 раза.

Проведены исследования и разработан комплексный подход в лечении пациентов, страдающих ХП исходя из особенностей анатомии гепатопанкреатодуоденальной зоны, характера и причины боли, базовых экзо- и эндокринной секреции ПЖ и сопутствующей патологии. Выбранный подход в лечении позволил сократить стоимость и сроки пребывания пациентов в стационаре, значительно улучшить качество жизни и повысить реабилитационный потенциал данной категории лиц.

С целью внедрения в фармацевтическое производство разработан состав и технология 3-х новых стоматологических гелей отечественного производства, обладающих противомикробным и противогрибковым действием, с наночастицами серебра, меди, хлоргексидином биглюконатом. Подготовлены проекты фармакопейных статей на инновационные лекарственные средства для лечения кандидоза полости рта на основе наночастиц серебра, меди, хлоргексидина биглюконата в виде гелей.

Получены новые данные о заболеваемости кариесом незрелых постоянных зубов у детей и подростков ключевых групп эпидемиологического стоматологического обследования, относящихся к разным группам здоровья. Установлено, что распространенность кариеса постоянных зубов у детей 12- и 15-летнего возраста высокая: 87,7 и 89,6 % соответственно; у 6-летних, когда только началось прорезывание постоянных зубов — низкая (5,4 %). Более низкая распространенность кариеса постоянных зубов зарегистрирована у 12-летних мальчиков (64,9 %) и девочек (85,9 %), принадлежащих ко 2-й группе здоровья, более высокая у 6-летних девочек (10 %) и 15-летних мальчиков (91,4 %), относящихся к 3-й группе здоровья.

Заключение. Изложены подходы к планированию и проведению научных разработок в БГМУ. Показано, что грамотное планирование научных исследований позволяет достигать значительных по новизне и актуальности результатов, которые с успехом внедряются в современное здравоохранения, способствуя развитию медицинской науки и повышению качества оказываемой медицинской помощи населению Республики Беларусь.

PLANNING OF SCIENTIFIC RESEARCH IN THE BELARUSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AND THE RESULTS OF THEIR PRACTICAL IMPLEMENTATION

Gudkova E. I., Zhaleiko G. A., Kauhanka N. N.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Approaches to the planning and implementation of scientific developments in BSMU are outlined. It is shown that the competent planning of scientific research makes it possible to achieve significant scientific and scientific results that are successfully introduced into modern healthcare, contributing to the improvement of the quality of medical care provided to the population of the Republic of Belarus.

Keywords: scientific research, planning, implementation.

Поступила 27.06.2018

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА CCL5 В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Хотько Е. А., Кадушкин А. Г., Марчук С. И., Мигас А. А., Таганович А. Д.

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

Реферат. Хемокины и цитокины, как известно, играют важную роль в привлечении лимфоцитов в очаг воспаления. Изменение концентрации или функциональной активности этих молекул может быть обусловлено наличием однонуклеотидных замен в структуре генов, кодирующих эти белковые образования. В статье представлены результаты исследования полиморфизма rs 2280788 в промоторе гена хемокина CCL5 у 53 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (далее — ХОБЛ) и 47 здоровых лиц. Частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта CCL5 значительно различались в группе пациентов с ХОБЛ и группе контроля. Обнаружено, что носители гетерозиготного генотипа и «мутантной» аллели имеют более высокую вероятность развития ХОБЛ, чем лица, не имеющие мутации в гене CCL5. Также отсутствовали статистически значимые различия в частоте встречаемости гомозиготного «нормального» и гетерозиготного генотипов у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм генов, хемокин CCL5.

Введение. Вопросы, связанные с риском и механизмом развития ХОБЛ, особенностями течения этого заболевания, на сегодняшний день являются одними из наиболее актуальных проблем здравоохранения в стране и мире, о чем свидетельствуют регулярно обновляемые статистические данные. Прогнозируется, что к 2020 г. ХОБЛ станет третьей наиболее распространенной причиной смертности и пятой причиной инвалидности в мире, а в течение жизни 27,6 % людей подвержены риску развития ХОБЛ [2]. Это заболевание наносит существенный экономический и социальный ущерб обществу.

Многочисленные исследования показали, что окислительный стресс, дисбаланс протеаз и антипротеаз, а также развитие воспалительной реакции играют важную роль в патогенезе ХОБЛ [3]. Хорошо известно, что длительное воздействие сигаретного дыма является ведущим экзогенным фактором риска развития заболевания. Интересно, что только у 15–20 % курильщиков развивается ХОБЛ, в то же время 30 % некурящих также имеют этот диагноз [4]. Более того, различия в клинической картине и тяжести течения между расовыми и этническими группами указывают на значительную генетическую предрасположенность к заболеванию [5]. Несмотря на всю сложность молекулярных механизмов патогенеза ХОБЛ поиск генетических маркеров, используемых на ранних этапах диагностики развития заболевания, особенно актуален. Выявление ранних маркеров позволит своевременно проводить необходимые профилактические мероприятия и максимально отдалить развитие тяжелых осложнений у пациентов с ХОБЛ.

Учитывая, что накопление воспалительных иммунных клеток и процессы ремоделирования стенки дыхательных путей являются основными характеристиками течения ХОБЛ, в настоящее время активно ведется поиск маркеров заболевания среди генов цитокинов и их рецепторов на поверхности иммуноком-

петентных клеток. Это обусловлено их участием в формировании воспалительной реакции в легких при этом заболевании. Ранее было обнаружено, что СС-хемокиновый лиганд 5 (CCL5) может участвовать в патогенезе эпителиального ремоделирования и хронической гиперреактивности в ответ на вирусные инфекции [6].

Обострение ХОБЛ связано с повышением синтеза CCL5 как в воспалительных, так и эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов [6]. Наряду с этим обнаружено, что однонуклеотидная замена цитозина (С) на гуанин (G) (-28C>G) в промоторе гена (CCL5) связана с повышением уровня мРНК и увеличением экспрессии этого белка *in vitro* [6].

В литературе отмечено наличие ассоциации между носительством полиморфизма 28C>G (rs 2280788) и риском развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у жителей Южной Кореи. При этом, частота встречаемости мутантной аллели -28 G различается в зависимости от этнической принадлежности. Она составляет ~ 15–20 % среди азиатов, включая японцев, китайцев и корейцев, тогда как среди кавказцев и афро-американцев встречаемость аллели очень низкая ($\leq 2\%$) [7]. Полученные результаты вызывают интерес к изучению взаимосвязи носительства этой мутации и предрасположенности к развитию заболевания в популяции белорусов.

Цель работы — выявление ассоциации полиморфного варианта rs 2280788 (28C>G) гена CCL5 с риском развития ХОБЛ у жителей Республики Беларусь.

Материалы и методы. Клинико-функциональное исследование проведено на базе УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» МЗ РБ. В исследование было включено 53 пациента с установленным диагнозом «хроническая обструктивная болезнь легких», этнических белорусов, средний возраст которых составил $61,9 \pm 8,7$ года. Диагностика ХОБЛ осуществлялась в соответствии с классификацией GOLD и основывалась на результатах клинического обследования и данных спирометрии. Группу сравнения составили 47 здоровых людей, постоянно проживающих в г. Минске, с нормальным уровнем ОФВ₁ и нормальной величиной отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, не имевших в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. От всех обследуемых получено информированное согласие на проведение исследования.

Критериями включения в исследуемую группу являлись: наличие установленного диагноза ХОБЛ (GOLD, 2011), период ремиссии, согласие пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения: наличие бронхиальной астмы, туберкулеза легких и других заболеваний бронхолегочной системы, прием пероральных стероидных препаратов, неспособность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Для проведения молекулярно-генетического исследования у всех обследуемых из лимфоцитов периферической крови выделяли ДНК с помощью набора NucleoSpinBlood (MACHERY-NAGEL, Германия) согласно методике производителя. Генотипирование проводили методом, основанным на полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора TaqMan® SNP Genotyping Assays от Applied Biosystems (детектирующий амплификатор BioRadCFX96, «Bio-Rad Laboratories», США). Принцип метода заключается в использовании флуоресцентной детекции на основе разрушаемых олигонуклеотидных зондов.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета статистических программ «Statistica 23.0». Для оценки характера распределения количественных данных в совокупности с учетом размера групп использовали критерии Шапиро–Уилка (при $n \leq 50$) и Колмогорова–Смирнова (при $n > 50$). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения. При сравнении количественных признаков был использован t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Для проверки однородности дисперсий использовали критерий Левена. Количественные величины представлены в виде средней арифметической (M) \pm стандартная ошибка средней (m).

Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга (HWE) проводили с использованием онлайн-программы «Ген-эксперт». Номинативные (категориальные) переменные сравнивали путем составления таблиц сопряженности и вычисления критерия χ^2 с поправкой на правдоподобие с использованием пакета программ SPSS. Для оценки силы связи между двумя номинальными переменными использовали V-критерий Крамера. Количественную оценку связи носительства аллелей и генотипов гена CCL5 с вероятностью развития ХОБЛ определяли на основании показателей отношения шансов (ОШ). Величину p считали значимой при уровне $< 0,05$ при условии, что значение 95 % доверительного интервала (ДИ) для ОШ не пересекало [1].

Результаты и их обсуждение. Клинико-функциональное исследование показало, что сравниваемые группы статистически значимо различались по возрасту, индексу курения, а также показателям ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, выраженным в процентах. Для проверки гипотезы о равенстве выборок было вычислено двустороннее значение p -критерия, связанное с критерием равенства Левена (F). Поскольку p по критерию

Левена для показателей индекса курения и ОФВ₁/ФЖЕЛ не превышал заданный уровень значимости ($p < 0,05$), то гипотезу о равенстве выборок отвергали, а исследуемые группы считали сопоставимыми по возрасту и величине ОФВ₁ (таблица 1).

Таблица 1. — Клинико-функциональные показатели у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и здоровых лиц

Показатель	Пациенты с ХОБЛ	Здоровые лица	p	Критерий равенства дисперсий Левена	
				F	p
Возраст, годы	61,9±1,3	50,2±2,5	0,000	0,381	0,539
Индекс курения, пачка/лет	29,9±4,7*	9,6±3,6	0,008	4,543	0,037
ОФВ ₁ , %	46,7±2,1	99,9±5,4	0,000	0,145	0,705
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	55,5±1,6*	81,9±1,9	0,000	4,303	0,043

* — $p < 0,05$ на основании двустороннего критерия p , связанного с критерием равенства Левена.

Далее было проведено сравнение частот генотипов CCL5 в обследуемых выборках с частотами в генеральной совокупности согласно распределению, рассчитанному по соотношению Харди–Вайнберга (таблицы 2, 3).

Таблица 2. — Распределение генотипов в группе пациентов с ХОБЛ (тест Харди–Вайнберга)

Генотипы	Пациенты с ХОБЛ, %	HWE, %	χ^2	p
Генотип C/C	81,1	82,0	0,58	0,45
Генотип C/G	18,9	17,1		
Генотип G/G	0,0	0,9		
Всего	100,0	100,0		

Таблица 3. — Распределение генотипов в группе здоровых лиц (тест Харди–Вайнберга)

Генотипы	Здоровые лица, %	HWE, %	χ^2	p
Генотип C/C	97,9	97,9	0,01	0,94
Генотип C/G	2,1	2,1		
Генотип G/G	0,0	0,0		
Всего	100,0	100,0		

Наблюдаемые частоты генотипов у здоровых лиц ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,94$) и пациентов с ХОБЛ ($\chi^2 = 0,58$; $p = 0,45$) были сопоставимы с их ожидаемыми частотами в соответствии с равновесием Харди — Вайнберга.

Исследование частот распределения аллелей показало, что «мутантная» аллель G гена CCL5 встречается в группе контроля в 1 % случаев, в группе пациентов с ХОБЛ — в 10 % случаев ($\chi^2 = 7,87$, $p = 0,01$) (таблица 4). Между носительством «мутантной» аллели G и развитием заболевания отмечена слабой силы связь ($V = 0,183$) согласно рекомендациям L. M. Reau, R. A. Parker (таблица 5) [1].

Оценка частот распределения генотипов полиморфизма -28C>G выявила статистически значимое ($p = 0,01$) уменьшение доли "нормального" генотипа C/C у заболевших (81,8 %) по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц (97,9 %). Сила связи между носительством генотипа и наличием заболевания средняя ($V = 0,267$) (таблица 4).

Помимо изучения частоты полиморфизмов генов была также проведена оценка риска возникновения ХОБЛ в зависимости от наличия мутации указанного гена. Для количественной оценки вероятности исследуемого события рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). ОШ для пациентов с ХОБЛ и группы контроля составило 9,69 при наличии «мутантной» аллели G (95 % ДИ = 1,22–77,18) и 10,7 при наличии гетерозиготного генотипа C/G (95 % ДИ = 1,31–87,12)

(таблица 4). Это свидетельствует о повышенном риске развития ХОБЛ у носителей аллели G или генотипа с аллелью G в 9,69 и 10,7 раза соответственно.

Таблица 4. — Частота аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 2280788 гена CCL5 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Носительство аллелей и генотипа	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	χ^2	p	V Крамера	ОШ	95 % ДИ
C	96 (90,6)	93 (98,9)	7,87	0,01	0,183	0,10	0,01–0,82
G	10 (9,4)	1 (1,1)				9,69	1,22–77,18
C/C	43 (81,8)	46 (97,9)	8,29	0,01	0,267	0,09	0,01–0,76
C/G	10 (18,9)	1 (2,1)				10,7	1,31–87,12
G/G	0 (0,0)	0 (0,0)				0,89	0,02–45,63

Таблица 5. — Интерпретация значений критерия V Крамера согласно рекомендациям L. M. Reau, R. A. Parker

Значение V-критерия Крамера	Сила взаимосвязи
<0,1	Несущественная
0,1–<0,2	Слабая
0,2–<0,4	Средняя
0,4–<0,6	Относительно сильная
0,6–<0,8	Сильная
0,8–1,0	Очень сильная

В группе пациентов с ХОБЛ был также проведен анализ распределения частот генотипов в зависимости от статуса курения обследуемого. Так, доля курильщиков, имеющих генотип C/C, среди пациентов с ХОБЛ была выше (82,9 %), чем в группе некурящих (75,0 %). Сила связи между фактором риска и носительством мутации оценивалась как несущественная ($V = 0,085$), а различия в частоте встречаемости лиц с «мутантным» и «нормальным» генотипом среди пациентов с ХОБЛ статистически не значимы ($\chi^2 = 0,36$, $p = 0,8$).

Таблица 6. — Частота аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 2280788 гена CCL5 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц в зависимости от статуса курения

Носительство генотипа	Курящие пациенты с ХОБЛ, n (%)	Некурящие пациенты с ХОБЛ, n (%)	χ^2	p	V Крамера	ОШ	95 % ДИ
C/C	34 (82,9)	8 (45,0)	0,36	0,58	0,085	1,62	0,35–7,55
C/G	7 (17,1)	3 (25,0)				0,62	0,13–2,88

Заключение. Таким образом, на основании полученных результатов можно сформулировать следующие выводы:

1. Результаты исследования показали, что изученный полиморфный локус -28 C>G гена CCL5 может вносить вклад в предрасположенность к развитию хронической обструктивной болезни легких у белорусов.
2. При наличии мутантной аллели G гена CCL5 риск развития ХОБЛ увеличивается в 9,69 раза.
3. У носителей гетерозиготного генотипа C/G гена CCL5 риск развития ХОБЛ увеличен в 10,7 раза.
4. Курение не имеет связи с носительством нормального или мутантного генотипов CCL5 у пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А. М. Гржибовский // Экология человека. — 2008. — № 6. — С. 58–68.
2. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study / A. S. Gershon [et al.] // Lancet. — 2011. — Vol. 378, № 9795. — P. 991–996.

3. Barnes, P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 33, № 5. — P. 1165–1185.
4. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M. D. Eisner [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 182, № 5. — P. 693–718.
5. Gene polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease / X. Wu [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* — 2014. — Vol. 18, № 1. — P. 15–26.
6. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression / H. Liu // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 96, № 8. — P. 4581–4585.
7. Functional single nucleotide polymorphisms of the CCL5 gene and nonemphysematous phenotype in COPD patients / N. Hizawa [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 32, № 2. — P. 372–378.

ASSOCIATION BETWEEN CCL5 GENE POLYMORPHISM AND RISK OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN BELARUSIAN POPULATION

Khotko E. A., Kadushkin A. H., Marchuk S. I., Migas A. A., Taganovich A. D.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Chemokines and cytokines are known to play an important role in the attracting lymphocytes to the area of inflammation. Changes of their concentration or functional activity may depend on single nucleotide polymorphism in genes, which encoding these proteins. Hence, in the present study, we investigated whether the rs 2280788 polymorphism in the promoter region of CCL5 gene is associated with the risk of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Polymorphism was studied in 53 COPD patients and 47 healthy controls. Allele and genotype frequencies of the promoter rs2280788 polymorphism were significantly different between patients with COPD and control subjects. It was found that the patients with heterozygous genotype or mutant allele of the CCL5 gene have higher risk of COPD. We have reviewed the association between CCL5 gene polymorphism and smoking status. There was no significant difference in frequency of genotypes between smokers and non-smokers.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, gene polymorphisms, chemokine CCL5.

Поступила 10.07.2018

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (ФРФ-2): ЭКСПРЕССИЯ И АНАЛИЗ ФОЛДИНГА И СТАБИЛЬНОСТИ СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИЕЙ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИЕЙ

Власов А. П., Скриган Т. Н., Русанович Д. А., Коцюбок В. М., Марцев С. П.

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

Реферат. Среди семейства факторов роста фибробластов (далее — ФРФ) в клеточных технологиях критически важным и затратным при применении является ФРФ-2. Для устранения ограничений развития отечественных клеточных технологий сконструирован, экспрессирован в *E. coli* и очищен рекомбинантный ФРФ-2 человека. С целью установления основных параметров фолдинга и механизмов стабилизации ФРФ-2 нами методами сканирующей калориметрии и флуоресцентной спектроскопии исследована третичная структура и рН-стабильность белка. Получены новые данные о термо- и термодинамической стабильности ФРФ-2, рН-зависимой динамике локальных сегментов третичной структуры и формировании интермедиата фолдинга белка. Результаты представляют количественное физико-химическое обоснование ранее сделанных предположений о низкой стабильности ФРФ-2 как детерминанте снижения его эффективности в процессах экспансии стволовых клеток.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов, клеточные технологии, фолдинг белка, конформация и стабильность белков, дифференциальная сканирующая калориметрия, флуоресцентная спектроскопия.

Введение. Фактор роста фибробластов-2 (ФРФ-2, или основной ФРФ-2 — по «щелочному» значению изоэлектрической точки, $pI = 9,8$) принадлежит семейству ФРФ, включающему более 20 членов группы, обладающих мито- и ангиогенной активностью, реализованной через взаимодействия с 4 основными рецепторами тирозинкиназного типа. Кроме собственной цитокиновой активности ФРФ-2 способен модифицировать процессы ангио- и васкулогенеза, контролируемые белками семейства VEGF — фактора роста эндотелия сосудов. Эти свойства привели к многочисленным доклиническим исследованиям ФРФ-2 как потенциального средства коррекции патологии сосудов, опухолевой прогрессии, костного ремоделирования и гипертрофии миокарда [1].

ФРФ-2 обладает набором уникальных структурных характеристик, отличающих его от «среднестатистического» глобулярного однодоменного белка. К таким характеристикам относятся: 1) наличие среди 155 аминокислотных остатков белка 4-х остатков цистеина, сульфгидрильные группы, которые не замкнуты ни в одну дисульфидную связь и, по существующим данным, не вовлечены в прямое взаимодействие с рецептором как пусковым механизмом реализации функциональной активности. В связи с этим в отношении сульфгидрильных групп ФРФ-2 иногда применяется термин «рудиментарные» [2], т. е. не играющие ни структурной, ни функциональной роли; 2) сильноосновной характер белка с изоэлектрической точкой $pI = 9,8$ вследствие 2-кратного превышения числа остатков «основных» диаминокислот лизина, Lys и аргинина, Arg (в сумме 24) над 12 остатками дикарбоновых аминокислот — аспарагиновой (Asp) и глутаминовой (Glu) в сочетании с 3) асимметричной локализацией заряженных остатков. В центральной части молекулы ФРФ-2 заряды распределены относительно равномерно, в то время как отношение Lys+Arg к Asp+Glu среди 50 остатков в С-концевой части белка составляет 10:1 против соотношения 5:8 среди 60 N-терминальных аминокислот.

Структурные свойства ФРФ-2 через пока не установленные конкретные механизмы связаны со сниженной операционной (функциональной) стабильностью белка при физиологических условиях ($pH = 7-8$, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$). Высказано предположение, что высокие концентрации ФРФ-2 в культуральных средах при экспансии стволовых клеток необходимы в связи с низкой стабильностью ростового фактора [3]. Период полуинактивации ФРФ-2 при физиологических условиях составляет около 9 ч, что диктует необходимость ежедневного добавления ФРФ-2 и делает неизбежными временные колебания его концентрации в культуральной среде.

Данные об операционной стабильности ФРФ-2 получены на основании анализа функциональной (тирозинкиназной) активности белка в культуре клеток. В то же время прямые физико-химические измерения стабильности ФРФ-2 в доступных источниках не представлены, что может быть связано с практическим значением белка и доминирующей ролью в исследованиях ФРФ-2 биотехнологических компаний.

Цель работы — получение рекомбинантного ФРФ-2 человека, определение его биологической активности в сочетании с анализом фолдинга и стабильности белка высокоразрешающими методами сканирующей калориметрии и флуоресцентной спектроскопии с конечной целью установления основных структурных характеристик белка, определяющих его третичную структуру, стабильность и функциональную активность.

Материалы и методы. Для получения штамма-продуцента ФРФ-2 человека проведен анализ гена и оптимизация его первичной структуры путем компьютерного моделирования оптимальных по кононам транспортных РНК для увеличения синтеза белка в бактериальных клетках. Выполнен дизайн 24 олигонуклеотидов, методом полимеразной цепной реакции проведен синтез гена с его последующим клонированием в плазмиду для экспрессии pET-22b+ («Novagen», США). Правильность ориентации и структуры вставки доказаны рестрикционным анализом и секвенированием. На основе плазмиды BL21(DE3)/pET-FGF-2 и штаммов *E. coli* BL21 (DE3) создана система бактериальной экспрессии ФРФ-2 и штаммы-продуценты, синтезирующие целевой полипептид с уровнем экспрессии, составляющим более 30 % общего белка. Штаммы для экспрессии выбраны с учетом содержания амплифицированных копий генов редких т-РНК, соответствующих содержанию в структуре гена ФРФ-2 редких для *E. coli* кодонов аминокислот. Синтез ФРФ-2 индуцировали добавлением в среду изопропил- β -D-тиогаляктопиранозид (ИПТГ) до концентрации 1 мМ.

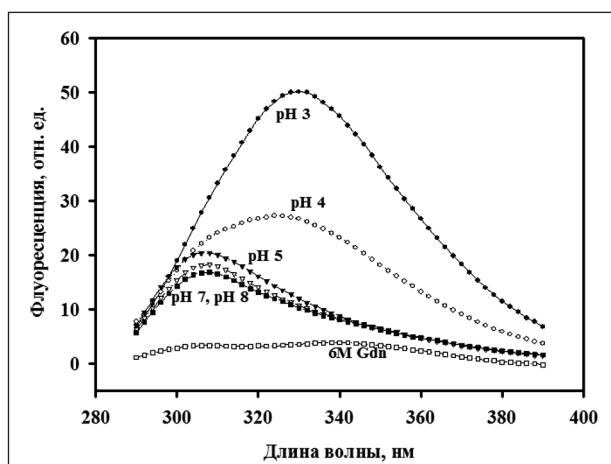
Спектры флуоресценции регистрировали с помощью спектрофлуориметра SM-2203 («Solar», Минск, Беларусь) при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в термостатируемой кювете с длиной оптического пути 1 см. Образцы белка разводили до конечной концентрации 0,05–0,08 мг/мл в буфере требуемого состава и pH и инкубировали в течение ночи на холоде для достижения состояния равновесия. Спектры флуоресценции комплекса АНС (8-анилино-1-нафтилсульфонат) с ФРФ-2 регистрировали как описано ранее [4], в диапазоне 400–600 нм (длина волны возбуждения — 360 нм) и корректировали вычитанием спектра флуоресценции АНС без белка. Оптимизированное молярное соотношение АНС: белок [5] равнялось 10:1. Перед началом измерений образцы инкубировали 2 ч при комнатной температуре.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (далее — ДСК) выполнена на сканирующем микрокалориметре ДАСМ-4М («Биоприбор», Пушкино, РФ) в температурном диапазоне 10–100 $^{\circ}\text{C}$ при скорости нагрева 60 К/ч. Использовали следующие буферные растворы: 0,05 М натрий-фосфатный, pH 6–8; 0,05 М ацетатный pH = 3–5 и KCl-HCl буфер при pH = 2,0. Из полученных кривых теплоемкости вычитали базовую линию, полученную при заполнении обеих ячеек буфером. Концентрации белков варьировали в пределах от 0,5 до 0,8 мг/мл. Калориметрическую энтальпию Δh тепловой денатурации белка рассчитывали с использованием программы TERMCALC («Биоприбор», Пушкино, РФ) [5]. Для каждого образца было выполнено 3–4 сканирования с погрешностью измерения Δh 5–6 %.

Результаты и их обсуждение. **Получение рекомбинантного ФРФ-2.** Технологией рекомбинантных ДНК нами созданы штаммы-продуценты BL21 (DE3)/pET-FGF2, синтезирующие ФРФ-2 с базовым уровнем экспрессии 30–70 мг белка на 1 л культуральной среды. Выход значительно увеличивается при

высокоплотном культивировании штамма в биореакторе. Наиболее эффективный синтез целевого белка наблюдается в штаммах *E. coli* BL21-Codon Plus(DE3)-RIPL и *E. coli* BL21-STAR. Разработан метод очистки ФРФ-2, который включает стадию лизиса бактериальных клеток, солюбилизацию денатурированного белка в гидрохлориде гуанидина и ренатурацию белка с применением специально разработанного протокола конкурентного рефолдинга ФРФ-2 в присутствии ионообменного сорбента. Элюция сорбента градиентом концентрации NaCl дает обогащенный препарат ФРФ-2, хроматография которого на гепарин-сефарозе позволяет получить конечный продукт — полипептид с молекулярной массой около 17 кДа, соответствующей расчетной и электрофоретической чистотой 92–97 %.

Флуоресцентная спектроскопия. Спектры собственной флуоресценции ФРФ-2 при длине волны возбуждения 280 нм (рисунок 1) демонстрируют максимум эмиссии в области 305 нм, относящейся к тирозинильным флуорофорам (которых 7 в молекуле ФРФ-2), и невысокую интенсивность флуоресценции, что характерно для остатков тирозина в белках. Флуоресценция наиболее мощного белкового флуорофора-триптофанильного погашена при физиологической и слабокислой pH (pH = 5–7) вследствие пространственного сближения единственного в молекуле ФРФ-2 остатка триптофана (Трп-123) с внутримолекулярным тушителем. В результате молекула ФРФ-2 при нейтральной pH гипофлуоресцентна.



Нижняя кривая — спектр флуоресценции денатурированного белка в 6 М гидрохлориде гуанидина

Рисунок 1. — Спектры флуоресценции ФРФ-2: зависимость от pH

Флуоресценция триптофана в ФРФ-2 становится очевидной и интенсивной при снижении pH до 4 и далее до 2–3 в условиях значительного снижения зарядовых взаимодействий белка за счет исчезновения заряда карбоксильных групп при их протонировании. Максимум флуоресценции смещается в область 330–332 нм с одновременным значительным увеличением интенсивности эмиссии. Такие изменения в спектрах флуоресценции характерны для удаления тушителя из микроокружения триптофана при сохранении неполярного характера окружения флуорофора. В результате эмиссия Трп-123 в ФРФ-2 многократно возрастает по сравнению с нативным состоянием. В совокупности эти данные свидетельствуют об изменении в локальном сегменте третичной структуры ФРФ-2, включающем Трп-123 и его микроокружение.

Анализ связывания флуоресцентного зонда АНС является общепринятым подходом к выявлению и характеристике частично структурированных состояний белков. Связывание зонда становится возможным благодаря флуктуациям ослабленной третичной структуры с частичным экспонированием заглубленных гидрофобных кластеров («гидрофобных карманов») белка и сопровождается коротковолновым сдвигом максимума флуоресценции зонда (в случае АНС — с 520 до 470 нм). Зонд АНС не связывается ни с белками в полностью компактной нативной конформации ввиду погруженности сгруппированных неполярных аминокислот в гидрофобное «ядро» белка, ни с полностью развернутым (денатурированным) белке ввиду отсутствия сгруппированных гидрофобных кластеров.

Связывание АНС с ФРФ-2 не выявляется при pH = 5–8: спектры флуоресценции зонда в присутствии белка не отличаются от спектров зонда без белка; эмиссия АНС-белкового комплекса при 470 нм отсутствует (рисунок 2).

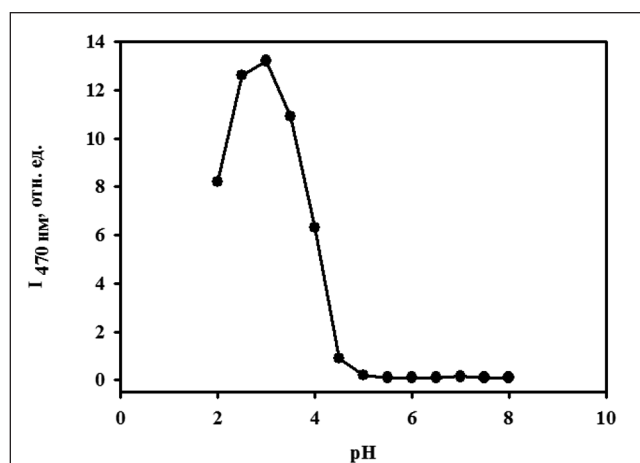


Рисунок 2. — pH-зависимость эмиссии связанного с ФРФ-2 флуоресцентного зонда АНС

При pH ниже 5 регистрируется появление эмиссии при 470 нм, характерное для комплексов АНС — белок, что означает pH-зависимую частичную дезорганизацию третичной структуры ФРФ-2 с потерей части структурных взаимодействий. Эмиссия градуально возрастает до pH 3, где наблюдается ее максимум, отражающий наибольшую заселенность частично разупорядоченного структурного состояния ФРФ-2.

Дальнейшее снижение pH ниже 3 приводит к уменьшению интенсивности флуоресценции связанного АНС в результате дальнейшей потери третичных взаимодействий с формированием структуры, более близкой к развернутому денатурированному белку, чем к компактной нативной структуре.

Данные сканирующей калориметрии. Наши результаты позволили существенно дополнить данные проведенного ранее калориметрического исследования термостабильности ФРФ-2 [6], в которых анализировали только температуры тепловой денатурации белка без количественного определения основной характеристики термодинамической стабильности — энтальпии тепловой денатурации.

ФРФ-2 формирует калориметрически детектируемую третичную структуру в диапазоне pH = 5–8 (рисунок 3). Величины калориметрической энтальпии термоденатурации Δh (таблица) находятся на уровне, характерном для большинства однодоменных глобулярных белков (4,6 кал/г при pH 8 и 3,65 кал/г при pH 5). Это означает, что термодинамическая стабильность белка как интегральная характеристика структурных взаимодействий имеет величину, характерную для белков с полностью сформированной и стабилизированной третичной структурой.

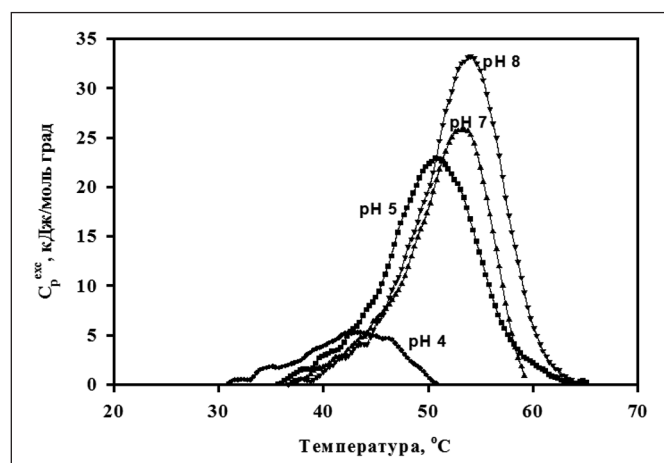


Рисунок 3. — Температурные кривые избыточной теплоемкости (C_p^{exc}) ФРФ-2 при изменении pH

Пиковые температуры термоденатурации T_m при pH 5–8 лежат в пределах 52–54 °C, что ниже диапазона 60–70 °C, в котором находятся величины T_m большинства глобулярных однодоменных белков. Величины T_m , полученные для ФРФ-2, характерны для группы белков со сниженной термостабильностью.

Таблица — Термодинамическая стабильность рекомбинантного ФРФ-2

pH	T _m , °C	Δh*, кал/г
8,0	54,5	4,63
7,0	54,0	3,82
6,0	53,0	4,12
5,0	52,0	3,65
4,0	43,0	0,84
3,0	—	0,0

* — расчет на молекулярную массу ФРФ-2 (17,2 кДа).

Тепловые переходы ФРФ-2 необратимы во всем исследованном диапазоне pH вследствие агрегации термоденатурированного белка, что установлено при повторном прогреве образцов в ячейке калориметра (не показано) после завершения первого цикла теплового сканирования и охлаждения до стартовой температуры 10 °C.

В диапазоне pH = 5–8 коэффициент кооперативности третичной структуры (CR, cooperativity ratio), определяемый как отношение экспериментально рассчитанной калориметрической энтальпии к расчетной эффективной энтальпии (или энтальпии Вант-Хоффа, $CR = \Delta H_{cal} / \Delta H_{vH}$), близок к значению 1,0. Это указывает на мономерное состояние ФРФ-2 в диапазоне pH = 5–8. Данные о мономерном состоянии ФРФ-2 не удается получить наиболее часто используемым методом гель-проникающей хроматографии ввиду высокой неспецифической сорбции гидрофобной молекулы ФРФ-2 на матрицах хроматографических носителей (данные не приводятся).

Значительные изменения в ходе температурной кривой теплопоглощения наблюдаются при pH = 4 в условиях, в которых по данным собственной флуоресценции белка и связывания флуоресцентного зонда АНС происходит формирование частично разупорядоченного состояния. Калориметрическая энтальпия уменьшается почти в 6 раз до критически низкого значения 0,84 кал/г, при этом температура полуперехода падает до 43 °C. Такая величина калориметрической энтальпии характерна для белков в состоянии «расплавленной глобулы» («molten globule») — компактного денатурированного состояния [7]. Для этой группы конформационных состояний характерна потеря части структурных взаимодействий при сохранении общей компактности дестабилизированной третичной структуры с сохранением гидрофобного «ядра» белка и экранированием неполярных ароматических флуорофоров от контакта с растворителем. При этом по крайней мере часть неполярных кластеров белка доступна для связывания гидрофобных флуоресцентных зондов — АНС, Конго красного, нильского красного, тиюфлавина Т и др.

При pH = 3 в условиях, близких к полной потере стабилизирующих зарядовых взаимодействий в результате протонирования карбоксильных групп и доминирования расталкивающих взаимодействий положительно заряженных аминокислотных групп, получена «плоская» кривая теплопоглощения (не показано), лишенная пикового перехода, что свидетельствует о разрушении калориметрически регистрируемой третичной структуры ФРФ-2.

Биологическая активность рекомбинантного ФРФ-2 определена в тесте по стимуляции пролиферативной активности клеточной линии 3Т3 фибробластов эмбрионов мыши. Клетки 3Т3 выращивали в питательной среде ДМЕМ/F12 с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки как источника ростовых факторов. Для определения ростостимулирующей активности полученного ФРФ-2 суспензию клеток растили в течение 40 ч в среде ДМЕМ/F12, лишенной ростовых факторов эмбриональной сыворотки, с добавлением возрастающих концентраций ФРФ-2 (0,05–500 нг/мл).

Кривая зависимости показателя роста клеток от концентрации ФРФ-2 имеет насыщаемый характер и в полулогарифмических координатах представляет собой сигмоид (данные не показаны), что характерно для лиганд-рецепторных взаимодействий с ограниченной емкостью центров специфического связывания. Биологическая активность рекомбинантного ФРФ-2 сравнима с активностью коммерческих препаратов и характеризуется концентрацией полумаксимальной стимуляции роста клеток (C₀₅) на уровне 0,25 нг/мл, или 1,4×10⁸ нМ ФРФ-2, что соответствует величинам C₀₅, характерным для большинства коммерчески доступных препаратов ФРФ-2 и согласуется с опубликованными величинами равновесных констант диссоциации комплекса рецептор-ФРФ-2.

Заключение. *Получен генноинженерный ФРФ-2.* Эффективность системы экспрессии составляет от 30 до 70 мг белка на 1 л культуры штамма-продуцента со значительным увеличением выхода белка при высокоплотном культивировании в биореакторе.

Биологическая активность ФРФ-2, определенная по стимуляции роста клеточной линии 3Т3, находится на уровне величин, характерных для коммерческих препаратов. При этом концентрация полумак-

симальной стимуляции роста клеток $C_{05} = 0,25$ нг/мл на 2 порядка меньше концентраций ФРФ-2, используемых для экспансии стволовых клеток. Это сравнение позволяет предположить, что функциональная активность ФРФ-2 в клеточных технологиях контролируется не основными механизмами, связанными с белок-рецепторным взаимодействием, а в большей степени иными факторами, в число которых входит операционная стабильность ФРФ-2.

Термодинамическая стабильность ФРФ-2. Учитывая существующие данные о низкой стабильности ФРФ-2 в условиях роста клеточных культур, а также особенности структуры белка, лишённого стабилизирующих дисульфидных связей, мы провели анализ термодинамической стабильности как глобальной характеристики третичной структуры, отражающей сумму структурных взаимодействий белка, а также рН-зависимой локальной стабильности полипептидных сегментов белка.

Установлено, что калориметрическая энтальпия денатурации ФРФ-2 находится на уровне однодоменных белков с полностью сформированной третичной структурой. Это означает, что отсутствие стабилизирующего вклада дисульфидов компенсировано взаимодействиями иной природы.

В то же время термодинамические измерения с помощью сканирующей калориметрии подтвердили относительно низкую термостабильность ФРФ-2, которая ранее предполагалась лишь на основе непрямых наблюдений, в частности из данных о коротком времени полуинактивации ФРФ-2 в культуральной среде [3]. Пиковые температуры тепловой денатурации ($T_m = 53-54$ °С при рН = 6-8) ниже температур 60-70 °С, характерных для большинства глобулярных белков. Это позволяет отнести рекомбинантный ФРФ-2 к группе белков со сниженной термостабильностью. В сочетании с необратимостью тепловых переходов сравнительно низкая термостабильность ФРФ-2 является фактором, способным снизить операционную, или относительную, стабильность нативного состояния белка за счет перехода в частично развернутый интермедиат, подверженный тепловой агрегации. Тепловая агрегация может представлять собой один из конкретных механизмов снижения функциональной активности рекомбинантного ФРФ-2 человека.

Динамика локальных сегментов третичной структуры, имеющая отношение к операционной стабильности ФРФ-2. Фактором снижения стабильности белка и потери им активности является переход в частично развернутые состояния (интермедиаты фолдинга), промежуточные по степени структурной организации между полностью компактным нативным и полностью развернутым денатурированным состояниями. Такие интермедиаты обнаружены для большинства белков и, как правило, лишены активности в результате потери части структурных взаимодействий. Переход в эти состояния происходит при изменении сольвентных условий (температуры, рН, состава среды) и связан с динамикой локальных сегментов третичной структуры.

В соответствии с предсказуемо высокой конформационной подвижностью ФРФ-2 ввиду отсутствия внутримолекулярных дисульфидов как важных компонентов стабилизации третичной структуры нами обнаружена высокая рН-зависимая динамика локальных сегментов белка, несущих ароматические флуорофоры тирозин и триптофан, в диапазоне рН 5-2. Динамика заключается в удалении флуорофоров от внутримолекулярных тушителей флуоресценции без изменения неполярного характера микроокружения флуорофора.

Как второй элемент структурной динамики со снижением рН значительно меняется степень экспонирования гидрофобных кластеров белка по данным связывания гидрофобного флуоресцентного зонда АНС. В узком диапазоне рН от 4,5 до 3 экспонирование гидрофобных кластеров резко возрастает, достигая максимума при рН = 3. Эти изменения связаны с формированием частично разупорядоченного интермедиата ФРФ-2, заселенность которого резко нарастает при рН ниже 4,5 и достигает максимума при рН = 3, а затем в диапазоне рН 3-2 так же резко уменьшается.

Интермедиат фолдинга ФРФ-2 при рН = 3 компактен, его гидрофобные остатки частично экспонированы и доступны для флуоресцентного зонда, но не имеет калориметрически выявляемой третичной структуры ниже рН = 4.

Интермедиат 1: «расплавленная глобула». При рН 4 сумма свойств интермедиата, включая сниженную структурную энергетику, сохранение общей компактности белка при потере части структурных взаимодействий и способность связывать гидрофобный зонд АНС, совместима с характеристиками «расплавленной глобулы» («molten globule» [7]), которая рассматривается как компактное денатурированное состояние белка с флуктуирующей третичной структурой. Роль «расплавленной глобулы» определяется тем, что она служит ключевым интермедиатом как фолдинга белка из развернутого состояния в компактное, так и его разворачивания из полностью компактной нативной структуры при изменении физических либо химических условий. Ввиду способности к ассоциации и формированию нерастворимых агрегатов интермедиат 1 представляет собой кинетическую «ловушку», снижающую содержание активной формы нативного ФРФ-2.

Главной характеристикой интермедиата 1 является критически низкая структурная энергетика (термодинамическая стабильность) в терминах энтальпии денатурации ($\Delta h = 0,84$ кал/г) при сохранении калориметрически выявляемой третичной структуры. Это предполагает глубокую реорганизацию («reshuffling») третичной структуры ФРФ-2 с потерей большей части структурных взаимодействий.

Терминальный интермедиат 2. Резкое снижение связывания АНС ниже рН 3 отражает формирование еще менее упорядоченного (терминального по количеству остаточной структуры) состояния, сохраняющего лишь минимальное количество элементов третичной структуры, судя по положению максимума эмиссии триптофана. Для этого состояния характерны потеря большей части структурных взаимодействий и полное экспонирование остатков гидрофобных аминокислот, что в совокупности приводит в потере пика теплового перехода при сканирующей калориметрии уже при рН 3 и потере связывания АНС при рН ниже 3.

Роль зарядовых взаимодействий в ФРФ-2. Установленный характер рН-зависимых изменений третичной структуры ФРФ-2 отражает особенности зарядовых взаимодействий и их необычно высокий вклад в фолдинг и стабильность этого сильно основного белка (pI = 9,8) с радикально смещенным балансом зарядов аминокислот. Белок обладает высокой рН-зависимостью третичной структуры, что равнозначно низкой рН-стабильности. Это проявляется: 1) в локальных изменениях микроокружения ароматических флуорофоров при рН ниже 5,0; 2) в резком увеличении связывания гидрофобного зонда АНС в диапазоне рН 4,5–3,0 за счет экспонирования гидрофобных кластеров третичной структуры ФРФ-2; 3) в разрушении значительной части третичной структуры при рН ниже рН 4, что установлено потерей пика при сканирующей калориметрии в сочетании с потерей связывания флуоресцентного зонда АНС; 4) в радикальной перегруппировке ослабленной третичной структуры при рН < 4 с формированием заселенного в узком диапазоне рН интермедиата 1.

Характер рН-динамики третичной структуры ФРФ-2 позволяет предположить, что зарядовые взаимодействия могут служить одним из механизмов компенсации дефицита стабилизирующего вклада внутримолекулярных дисульфидов. Однако сопутствующим негативным итогом такого механизма стабилизации является низкая рН стабильность белка и значительная степень изменений третичной структуры при изменении рН как фактора, нарушающего баланс зарядов и их взаимодействие в молекуле ФРФ-2.

Выводы:

1. Получен, экспрессирован в *E. coli* и хроматографически очищен рекомбинантный фактор роста фибробластов ФРФ-2, содержащий последовательность из 154 аминокислот ФРФ-2 человека и дополнительный N-концевой метионин.

2. Биологическая активность ФРФ-2 находится на уровне величин, характерных для коммерческих препаратов и на 2 порядка меньше концентраций ФРФ-2, используемых для экспансии стволовых клеток, что согласуется с предположением о низкой операционной стабильности белка.

3. Измеренная сканирующей калориметрией энтальпия термоденатурации как интегральная характеристика всех структурных взаимодействий показала, что отсутствие стабилизирующего вклада дисульфидов в ФРФ-2 компенсировано взаимодействиями иной природы.

4. Установлена низкая рН-стабильность локальных сегментов третичной структуры ФРФ-2, сближенных с флуорофорами, что отражает высокий вклад зарядовых взаимодействий в стабильность белка как механизм компенсации дефицита вклада дисульфидов.

5. При анализе рН-динамики ФРФ-2 обнаружен частично разупорядоченный интермедиат фолдинга белка как фактор потенциального снижения его операционной стабильности за счет способности интермедиата к формированию нерастворимых агрегатов, снижающих содержание активной формы белка.

6. Результаты представляют количественное физико-химическое обоснование ранее сделанных предположений о низкой стабильности ФРФ-2 как факторе снижения его эффективности в процессах экспансии стволовых клеток.

Литература

1. Bottcher, R. T. Fibroblast growth factor signaling during early vertebrate development / R. T. Bottcher, C. Niehrs // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 26, № 1. — P. 63–77.

2. Lee, J. Structural Basis of Conserved Cysteine in the Fibroblast Growth Factor Family: Evidence for a Vestigial Half-Cystine / J. Lee, M. Blaber // *J. Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 393, № 1. — P. 128–139.

3. Atkinson, S. P. Too hot for FGF? — Thermal Stability of FGF Protein is a Determinant Factor in Regulating Self-Renewal, Differentiation and Reprogramming in Human Pluripotent Stem cells // *Stem Cell Portal* — 2012 — Website address: <https://www.stemcellportal.com/content/too-hot-fgf—thermal-stability-fgf-protein-determinant-factor-regulating-self-renewal>.

4. Antiferritin VL homodimer binds human spleen ferritin with high specificity / Z. Kravchuk [et al.] // *J. Struct. Biol.* — 2002. — Vol. 138, № 3. — P. 171–186.

5. Folding of an antibody variable domain in two functional conformations *in vitro*: calorimetric and spectroscopic study of the anti-ferritin antibody VL domain / Y. I. Tsybovsky [et al.] // *Prot. Eng. Design & Select.* — 2007. — Vol. 20, № 10. — P. 481–490.

6. The stability of bFGF against thermal denaturation / S. Vemuri [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 46, № 6. — P. 481–486.

7. Ptitsyn, O. B. Molten globule and protein folding / O. B. Ptitsyn // *Adv. Prot. Chem.* — 1995. — Vol. 47. — P. 83–229.

**RECOMBINANT FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF-2):
EXPRESSION AND STUDY OF FOLDING AND STABILITY
BY SCANNING CALORIMETRY AND FLUORESCENCE SPECTROSCOPY**

Vlasov A. P., Skryhan T. M., Rusanovich D. A., Katsiubka U. M., Martsev S. P.

*State Institution "The Scientific and Practical Center of Blood Transfusion and Medical Biotechnology",
Minsk, Republic of Belarus*

Among the family of fibroblast growth factors (FGF) generally employed in cell technologies, FGF-2 is of critical importance and high cost in use. To avoid limitations for development of cell technologies in Belarus, we designed, expressed in *E. coli* and purified human recombinant FGF-2. In order to establish basic mechanisms behind the FGF-2 folding and stability, we considered, by scanning calorimetry and fluorescence spectroscopy, the tertiary structure and pH-stability of the protein. The results obtained provide novel data on the thermo- and thermodynamic stability of FGF-2, the pH-dependent dynamics of local segments of the tertiary structure, and the formation of the protein folding intermediate. These data provide a quantitative physicochemical background for a low stability of FGF-2 previously presumed as a major determinant of the reduced efficiency of the protein in the processes of stem cell expansion.

Поступила 16.07.2018

**УСТАНОВЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ АТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
КОЖИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ**

Руденкова Т. В., Костюк С. А., Шиманская И. Г.

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Взаимосвязь между структурными изменениями кожи и уровнем активности генов, контролирующих синтез коллагена и эластина, у пациентов с хроническими дерматозами не изучена. В результате проведения исследований установлено, что наличие морфологических изменений в коже пациентов с хроническими дерматозами ассоциировано с уровнями нормализованной экспрессии гена COL1A1 менее 100 % и/или гена COL1A2 менее 200 % и/или гена LOX менее 50 %. Метод ПЦР в режиме реального времени (РВ) можно использовать для объективной оценки степени изменений в коже у пациентов с хроническими дерматозами.

Ключевые слова: хронический дерматоз, морфотип кожи, морфологическая характеристика, гены.

Введение. Увеличение в последние годы числа пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи, а также наличие нерешенных вопросов, связанных с этиологией, патогенезом и методами лечения, делает данную патологию значимой проблемой современного здравоохранения [1, 2].

Одной из актуальных задач является определение перечня молекулярно-генетических маркеров для стандартизированной и объективной оценки изменений в глубоких слоях кожи пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией. Изучение и комплексный анализ клинических данных, морфологических характеристик и уровней нормализованной экспрессии генов, контролирующих синтез и созревание коллагена и эластина в коже пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией, позволят установить наличие возможной ассоциации между данными маркерами и выделить молекулярно-генетические критерии для оценки состояния кожи пациентов.

Цель работы — на основании комплексного анализа установить ассоциации между клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими маркерами в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией.

Материалы и методы. Группу исследования составили пациенты (n = 224) со следующими нозологическими формами заболеваний: L90 (атрофические поражения кожи), L93 (красная волчанка), L94 (другие локализованные изменения соединительной ткани), L43 (лишай красный плоский), L57.4 (возрастная атрофия кожи).

В ходе исследования пациенты были разделены на группы с учетом нозологических форм заболевания следующим образом: группа 1 — пациенты с ограниченными формами склеродермии (n = 101); группа 2 — пациенты с дискоидной красной волчанкой (n = 32); группа 3 — пациенты с возрастной атрофией кожи (n = 91).

В ходе клинико-морфологических исследований оценивали характер атрофических изменений кожи, а также изучали морфологические маркеры патологических процессов, сопровождающихся атрофией кожи.

Во время исследования для визуальной оценки степени атрофии кожи применялась разработанная ранее оценочная шкала [3], в которой учитывались следующие показатели: морфотип кожи, толщина подкожно-жировой клетчатки, степень проявлений птоза.

С целью оценки морфологических характеристик атрофических изменений кожи проводилось гистологическое исследование. Объектом исследования послужил биопсийный материал кожи, полученный при выполнении панч-биопсий диаметром от 1 до 4 мм. Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Leica DC 200» при увеличениях $\times 50, 100, 200, 400$.

Полученный биопсийный материал фиксировали и заключали в парафин. Из парафиновых блоков выполняли ступенчатые гистологические срезы толщиной 4 мкм, которые депарафинировали в ксилоле, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Помимо рутинной окраски гематоксилином и эозином выполняли дополнительные гистохимические методики: окраска по Харт–Вейгерту (для оценки изменений эластических волокон), по Массону (для выявления изменений коллагеновых волокон) [4].

При микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, и дополнительными методиками оценивали характер выявленных изменений в эпидермисе, а также в дерме (состояние коллагеновых и эластических волокон, наличие эластоза).

При проведении молекулярно-генетических исследований в качестве биологического материала использовали панч-биоптаты кожи, которые хранили с использованием реагента RNA later (Sigma). Выделение РНК проводили с применением набора реагентов PureLink RNA Micro Kit (Invitrogen). Далее РНК подвергали обратной транскрипции с использованием набора SuperScript III reverse transcriptase (Invitrogen), dNTP (Invitrogen) и Ribonuclease inhibitor (Invitrogen). Полученную кДНК использовали для постановки TaqMan ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

ПЦР-РВ проводили с применением Quick-Load Taq 2X Master Mix (Праймтех, РБ) специально подобранных пар праймеров и зондов для каждого гена, включая house-keeping ген (*HGUS*), на термоциклере «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия). В каждой пробирке проводили амплификацию одного из исследуемых генов, контролирующего синтез и созревание коллагена и эластина (*COL1A1*, *COL1A2*, *LOX*, *P3H1*, *ELN*), и house-keeping гена *HGUS*, относительного которого проводилась нормализация, по значениям пороговых циклов (Ct) исследуемых генов для сравнения уровней экспрессии [5].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы «Statistica 10». В ходе анализа использовали непараметрические методы статистического анализа, однофакторный и многофакторный анализ.

Результаты и их обсуждение. В группе 1 ($n = 101$) у большинства пациенток (86,14 %, $n = 87$) наблюдался смешанный морфотип изменений кожи; у 10,89 % ($n = 11$) — мелкоморщинистый и у 2,97 % ($n = 3$) — гравитационный морфотип. В группе 2 ($n = 32$) смешанный морфотип был выявлен у 81,25 % пациенток ($n = 26$); мелкоморщинистый — у 12,5 % ($n = 4$) и гравитационный — у 6,25 % ($n = 2$). В группе 3 ($n = 91$) смешанный морфотип был установлен у 69,23 % пациенток ($n = 63$); мелкоморщинистый — у 20,88 % ($n = 19$) и гравитационный — у 9,89 % ($n = 9$) (таблица 1).

Таблица 1. — Частота выявления различных морфотипов кожи у обследованных групп пациентов

Морфотип кожи	Частота выявления признака (% , n)		
	группа 1 (n = 101)	группа 2 (n = 32)	группа 3 (n = 91)
Смешанный	86,14 (87)	81,25 (26)	69,23 (63)
Мелкоморщинистый	10,89 (11)	12,5 (4)	20,88 (19)
Гравитационный	2,97 (3)	6,25 (2)	9,89 (9)

В ходе дальнейшего анализа оценивали степень выраженности изменений морфотипа кожи, изменение толщины подкожно-жировой клетчатки, степень проявлений птоза. Все показатели оценивали по шкале от 0 до 3 баллов.

У всех пациенток группы 1 ($n = 101$) степень выраженности изменений морфотипа кожи была оценена в 2 балла. Степень выраженности изменений подкожно-жировой клетчатки в данной группе была оценена в 2 балла у 4,95 % пациенток ($n = 5$); у остальных 95,05 % ($n = 96$) степень выраженности подкожно-жировой клетчатки составляла от 0,5 до 1,5 см и была в среднем оценена в 1 балл. Степень птоза у 4,95 % пациенток ($n = 5$) была оценена в 0 баллов; у 95,05 % ($n = 96$) — в 1 балл.

В группе 2 ($n = 32$) степень выраженности изменений морфотипа кожи была оценена в 2 балла у 90,63 % пациенток ($n = 29$); у 9,38 % ($n = 3$) — в 3 балла. Степень выраженности изменений подкожно-

жировой клетчатки у всех пациенток (n = 32) была оценена в 1 балл. Степень птоза у 18,75 % женщин (n = 6) была оценена в 1 балл; у 81,25 % (n = 26) — в 2 балла.

Степень выраженности изменений морфотипа кожи в группе 3 (n = 91) была оценена в 2 балла у 89,01 % пациенток (n = 81); в 3 балла — у 10,99 % (n = 10). Степень выраженности изменений подкожно-жировой клетчатки у 14,29 % пациенток данной группы (n = 13) была оценена в 1 балл; у 82,42 % (n = 75) — в 2 балла и у 3,29 % (n = 3) — в 3 балла. Степень птоза у 95,61 % пациенток (n = 87) была оценена в 2 балла; у 4,39 % (n = 4) — в 3 балла.

В ходе оценки морфологических характеристик кожи проводилось изучение явлений атрофии кожи в виде истончения эпидермиса и сглаженности дермальных сосочков. Результаты, полученные в ходе проведения данного этапа, представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Наличие признаков атрофии эпидермиса у обследованных (n = 224)

Морфологическая характеристика	Частота выявления	
	n	%
Наличие признаков атрофии эпидермиса	27	12,05
Отсутствие признаков атрофии эпидермиса	197	87,95

Признаки атрофии эпидермиса были выявлены у 12,05 % (n = 27) среди всех обследованных, из них: 9 пациенток — в группе 1; 4 — в группе 2; 14 — в группе 3.

Для характеристики состояния коллагеновых волокон оценивали их утолщение и гомогенизацию с учетом локализации в определенных отделах дермы (на всем протяжении, очагово) при окраске гематоксилином и эозином, а также при дополнительной окраске по Массону.

В ходе исследований было установлено, что у пациенток группы 1 в 80,19 % случаев (n = 81) наблюдалось очаговое утолщение коллагеновых волокон; утолщение коллагеновых волокон на всем протяжении дермы было отмечено у 9,91 % (n = 10). В группе 2 в 84,38 % случаев (n = 27) было отмечено очаговое утолщение коллагеновых волокон в дерме и в 15,62 % (n = 5) — утолщение коллагеновых волокон на всем протяжении дермы. В группе 3 у 61,54 % пациенток (n = 56) было отмечено очаговое утолщение коллагеновых волокон в дерме и у 38,46 % (n = 35) — утолщение коллагеновых волокон на всем протяжении (таблица 3).

Таблица 3. — Частота выявления изменений коллагеновых волокон в дерме у обследованных

Вид поражения	Группа 1 (n = 101)		Группа 2 (n = 32)		Группа 3 (n = 91)	
	n	%	n	%	n	%
Очаговое утолщение	81	80,19	27	84,38	56	61,54
На всем протяжении	10	9,91	5	15,62	35	38,46

В ходе оценки солярного эластоза в дерме в группе 1 отсутствие явлений солярного эластоза было отмечено в 21,78 % случаев (n = 22); минимальные явления солярного эластоза — в 67,39 % случаев (n = 61); явления солярного эластоза умеренной степени — в 17,82 % случаев (n = 18). В группе 2 явления солярного эластоза в той или иной степени отмечались во всех случаях: минимальные явления солярного эластоза были отмечены в 25,0 % случаев (n = 8); явления солярного эластоза умеренной степени — в 46,88 % (n = 15); выраженные явления солярного эластоза — в 28,13 % случаев (n = 9). В группе 3 явления солярного эластоза также были отмечены в 100 % случаев: в 7,69 % (n = 7) — минимальные явления солярного эластоза; в 92,31 % (n = 84) — явления солярного эластоза умеренной степени.

При использовании дополнительной гистохимической окраски по Харт–Вейгерту для объективной оценки состояния эластических волокон установлено, что в группе 1 встречались: фрагментация и уменьшение эластических волокон — в 76,24 % случаев (n = 77); уменьшение количества эластических волокон вплоть до исчезновения — в 10,89 % (n = 11); уплотнение эластических волокон в верхней трети дермы — в 12,87 % (n = 13). У пациентов группы 2 были отмечены: фрагментация эластических волокон — 50,0 % случаев (n = 16); фрагментация и уменьшение эластических волокон — в 28,13 % случаев (n = 9); уменьшение эластических волокон вплоть до исчезновения — в 21,88 % случаев (n = 7). В группе 3 фрагментация эластических волокон была выявлена в 86,81 % случаев (n = 79); фрагментация и уменьшение эластических волокон — в 5,49 % (n = 5); уплотнение эластических волокон в верхней трети дермы — в 7,69 % (n = 7) (таблица 4).

Таблица 4. — Частота выявления изменений эластических волокон дермы у обследованных

Характер изменений	Частота выявления изменений (n (%))		
	группа 1 (n = 101)	группа 2 (n = 32)	группа 3 (n = 91)
Фрагментация эластических волокон	–	50,0 (16)	86,81 (79)
Фрагментация и уменьшение количества эластических волокон	76,24 (77)	28,13 (9)	5,49 (5)
Уменьшение количества эластических волокон вплоть до исчезновения	10,89 (11)	21,88 (7)	–
Уплотнение эластических волокон в верхней трети дермы	12,87 (13)	–	7,69 (7)

При проведении оценки уровней нормализованной экспрессии (УНЭ) генов, контролирующих синтез и созревание коллагена и эластина с использованием разработанного метода мультиплексной ПЦР-РВ, были определены значения для гена *COL1A1* — Me 102,2 (16,4/575,3) %; для гена *COL1A2* — Me 278,2 (81,9/924,6) %; для гена *LOX* — Me 77,4 (10,5/228,2) %; для гена *P3H1* — Me 15,2 (8,9/64,6) %; для гена *ELN* — Me 32,7 (8,2/67,8) %. Значения уровней нормализованной экспрессии генов, контролирующих синтез и созревание коллагена и эластина, в обследованных группах пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5. — Значения уровней нормализованной экспрессии генов, контролирующих синтез и созревание коллагена и эластина, у обследованных

Ген	% УНЭ гена (Me (Q ₂₅ / Q ₇₅))		
	группа 1 (n = 101)	группа 2 (n = 32)	группа 3 (n = 91)
<i>COL1A1</i>	124,5 (17,9 / 576,2)	137,2 (22,6 / 614,2)	95,7 (12,4 / 427,6)
<i>COL1A2</i>	451,7 (92,1 / 1283,2)	463,1 (103,7 / 1422,6)	254,3 (71,4 / 862,7)
<i>LOX</i>	78,6 (8,7 / 267,4)	84,1 (22,6 / 308,7)	73,1 (7,2 / 221,5)
<i>P3H1</i>	15,3 (10,2 / 63,4)	16,1 (9,4 / 67,2)	14,8 (7,9 / 55,6)
<i>ELN</i>	34,3 (0,0 / 61,4)	42,1 (0,0 / 84,1)	26,1 (0,0 / 56,9)

Анализ наличия связи между клиническими признаками поражения кожи (морфотип ≥ 2 балла, изменения в подкожно-жировой клетчатке ≥ 1 балл, птоз ≥ 1 балл) и морфологическими изменениями (атрофия эпидермиса, утолщение и гомогенизация коллагеновых волокон, эластоз, изменение эластических волокон) проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия χ^2 -Пирсона. В результате была выявлена достоверная ассоциация между клиническими проявлениями и морфологическими характеристиками у пациенток с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи ($p < 0,05$).

Далее был проведен анализ взаимосвязи уровней нормализованной экспрессии генов, контролирующих синтез коллагена и эластина (*COL1A1*, *COL1A2*, *LOX*, *P3H1*, *ELN*), и морфологических характеристик кожи у обследованных с хроническими дерматозами. Морфологические характеристики кожи были разделены на 2 группы: наличие изменений (атрофия эпидермиса; утолщение или гомогенизация коллагеновых волокон; эластоз; состояние эластических волокон) любой степени против отсутствия изменений. Для гена *ELN* признак рассматривался как номинальный, т. к. его экспрессия в 43,75 % случаев была равна 0. По результатам проведенного однофакторного анализа можно сделать вывод, что шанс наличия атрофии эпидермиса у пациентов с хроническими дерматозами достоверно выше при снижении экспрессии генов *COL1A1* ($p = 0,047$), *COL1A2* ($p = 0,042$), *LOX* ($p = 0,039$) (таблица 6). Для других генов не выявлено влияния уровня нормализованной экспрессии на наличие атрофии эпидермиса ($p > 0,05$).

Таблица 6. — Ассоциация экспрессии генов, контролирующих синтез коллагена и эластина, с атрофией эпидермиса

Ген	Атрофия эпидермиса		p
	наличие изменений (n = 197)	отсутствие изменений (n = 27)	
<i>COL1A1</i>	87,1 (16,3 / 133,4)	286,2 (149,7 / 627,6)	0,047
<i>COL1A2</i>	145,6 (84,3 / 227,1)	621,6 (352,1 / 1520,8)	0,042

Продолжение таблицы 6

Ген	Атрофия эпидермиса		p
	наличие изменений (n = 197)	отсутствие изменений (n = 27)	
<i>LOX</i>	54,7 (3,4 / 67,9)	62,5 (49,7 / 311,4)	0,039
<i>P3H1</i>	15,4 (10,2 / 62,7)	16,3 (11,5 / 30,8)	0,243
<i>ELN</i> >0, n (%)	109 (55,33 %)	17 (62,96 %)	0,511

Далее в качестве ранжирующего фактора был использован критерий наличия или отсутствия утолщения или гомогенизации коллагеновых волокон. По результатам статистического анализа можно сделать вывод, что шанс наличия изменений в структуре коллагеновых волокон у пациентов с хроническими дерматозами достоверно выше при снижении экспрессии генов *COL1A1* ($p = 0,044$), *COL1A2* ($p = 0,047$), *LOX* ($p = 0,032$) (таблица 7). Для других генов не выявлено влияния уровня нормализованной экспрессии на наличие утолщения или гомогенизации коллагеновых волокон ($p > 0,05$).

Таблица 7. — Ассоциация экспрессии генов, контролирующих синтез коллагена и эластина, с утолщением или гомогенизацией коллагеновых волокон

Ген	Изменения в коллагеновых волокнах		p
	наличие изменений (n = 214)	отсутствие изменений (n = 10)	
<i>COL1A1</i>	85,2 (13,3 / 137,2)	289,2 (151,7 / 626,6)	0,044
<i>COL1A2</i>	141,6 (82,3 / 215,3)	630,1 (349,1 / 1489,4)	0,047
<i>LOX</i>	52,9 (3,7 / 69,5)	63,5 (47,6 / 315,6)	0,032
<i>P3H1</i>	14,8 (10,1 / 64,3)	15,6 (12,5 / 32,5)	0,415
<i>ELN</i> >0, n (%)	124 (57,94 %)	6 (60,0 %)	0,324

На следующем этапе в качестве ранжирующего фактора был использован критерий наличия или отсутствия у пациентов эластоза. По результатам статистического анализа можно сделать вывод, что шанс наличия эластоза у пациентов с хроническими дерматозами достоверно выше при снижении экспрессии генов *COL1A1* ($p = 0,031$), *COL1A2* ($p = 0,027$), *LOX* ($p = 0,044$) (таблица 8). Для других генов не выявлено влияния уровня нормализованной экспрессии на наличие утолщения или гомогенизации коллагеновых волокон ($p > 0,05$).

Таблица 8. — Ассоциация экспрессии генов, контролирующих синтез коллагена и эластина, с эластозом

Ген	Эластоз		p
	наличие изменений (n = 202)	отсутствие изменений (n = 22)	
<i>COL1A1</i>	84,8 (14,1 / 134,6)	290,1 (153,4 / 627,1)	0,031
<i>COL1A2</i>	142,1 (83,3 / 217,1)	632,1 (347,1 / 1491,6)	0,027
<i>LOX</i>	54,7 (3,9 / 67,5)	65,2 (49,1 / 314,2)	0,044
<i>P3H1</i>	14,6 (10,4 / 64,8)	14,2 (13,7 / 35,2)	0,357
<i>ELN</i> >0, n (%)	109 (53,96 %)	13 (59,09 %)	0,241

При использовании состояния эластических волокон в качестве ранжирующего фактора не выявлено влияния уровня нормализованной экспрессии генов *COL1A1*, *COL1A2*, *LOX*, *P3H1*, *ELN* на данный морфологический показатель ($p > 0,05$).

При проведении многофакторного анализа было установлено, что шанс наличия морфологических изменений (атрофия эпидермиса и/или изменение коллагеновых волокон и/или эластоз) в коже у пациенток с хроническими дерматозами возрастал со снижением экспрессии генов *COL1A1* менее 100 % (ОШ 1,20 (95 % ДИ 1,03–1,34), $p = 0,026$) и/или гена *COL1A2* менее 200 % (ОШ 6,13 (95 % ДИ 1,07–9,04), $p = 0,034$), и/или гена *LOX* менее 50 % (ОШ 6,31 (95 % ДИ 2,57–9,55), $p = 0,027$) (таблица 9).

Таблица 9. — Результаты многофакторного анализа влияния экспрессии генов *COL1A1*, *COL1A2*, *LOX* на шанс наличия морфологических изменений в коже у пациентов с хроническими дерматозами

Переменная	b	ОШ (95 % ДИ ОШ)	p
<i>COL1A1</i>	0,11	1,20 (1,03–1,34)	0,026
<i>COL1A2</i>	1,12	6,13 (1,07–9,04)	0,034
<i>LOX</i>	2,42	6,31 (2,57–9,55)	0,027

Заключение. В ходе выполнения исследований определена достоверная ассоциация клинических проявлений и морфологических характеристик биоптатов кожи у пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи лица. Установлено, что наличие морфологических изменений в коже обследованных с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи лица, ассоциировано с уровнями нормализованной экспрессии гена *COL1A1* менее 100 % ($p < 0,05$) и/или гена *COL1A2* менее 200 % ($p < 0,05$) и/или гена *LOX* менее 50 % ($p < 0,05$). Это позволяет рекомендовать использование метода ПЦР-РВ для объективной оценки степени изменений в коже у пациентов с хроническими дерматозами без проведения трудоемких и субъективных исследований с использованием гистологического метода.

Литература

1. Fett, N. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis / N. Fett, V. P. Werth // J. Am. Acad. Dermatol. — 2011. — Vol. 64, № 2. — P. 217–228.
2. Волнухин, В. А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермией / В. А. Волнухин // Дерматовенерология / под ред. А. А. Кубановой. — М. : ДЭКС-Пресс, 2010. — С. 52–68.
3. Сравнительная оценка морфологических признаков атрофических изменений соединительной ткани дермы при заболеваниях, сопровождающихся атрофией кожи / Н. В. Клименкова [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. — 2017. — Т. 3, № 2. — С. 121–134.
4. Меркулов, Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов // М. : Медицина, 1969. — 422 с.
5. Метод определения уровня экспрессии генов, обеспечивающих синтез коллагена и эластина, в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи / С. А. Костюк [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. — 2017. — № 2. — С. 179–187.

MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF SKIN ATROPHY DETERMINATION IN PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSIS

Rudenkova T. V., Kostiuk S. A., Shimanskaya I. G.

State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

The connection between skin structural alterations and activity variations of genes controlling collagen and elastin synthesis in patients with chronic dermatosis occurred with face skin atrophy is not well known. Morphological alterations in skin of patients with chronic dermatosis are associated with genes normalized expression level decreasing: gene *COL1A1* less than 100 % and/or gene *COL1A2* less than 200 % and/or gene *LOX* less than 50 %. Real-time PCR with reverse transcription can be used for objective alteration rate estimation in skin of patients with chronic dermatosis.

Keywords: chronic dermatosis, skin morphotype, morphological feature, genes.

Поступила 24.07.2018

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ МОЛОДЕЖИ БЕЛАРУСИ: ЭПОХАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Чаплинская Е. В.¹, Гурбо Т. Л.², Мезен Н. И.¹, Сахно И. П.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное научное учреждение «Институт истории НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Мониторинг роста и развития детей, молодежи и взрослого населения постоянно находится в фокусе внимания ученых. В Беларуси имеет место недостаток работ по оценке изменений в физическом статусе молодежи на протяжении длительного периода времени.

Цель работы — проанализировать эпохальные изменения основных показателей физического развития молодежи Беларуси. Общий исследованный временной интервал составил 144 года (с 1874 по 2018 гг.)

для юношей и 93 года (с 1925 по 2018 гг.) — для девушек. За 144 года длина тела юношей увеличилась на 15,80 см (1,10 см в декаду), масса тела — на 17,05 кг (1,18 кг за десятилетие). У девушек на протяжении последних 93 лет длина тела возросла на 12,55 см ($p < 0,001$), увеличиваясь на 1,35 см за декаду, масса тела выросла на 2,94 кг ($p < 0,05$). Окружность грудной клетки с 1925 по 2017/2018 гг. у юношей увеличилась на 8,12 см, у девушек — на 3,87 см (в обоих случаях $p < 0,001$). Сила правой кисти с 1849/1950 по 2017/2018 гг. уменьшилась как у юношей (на 3,60 кг), так и у девушек (на 3,91 кг), различия статистически достоверны ($p < 0,001$). Таким образом, со 2-й половины XIX в. физическое развитие молодежи Беларуси изменилось значительно, имела место акселерация развития. Особенно интенсивно ускорение роста и развития наблюдалось во 2-й половине XX в. В последние 20 лет показатели физического развития юношей достаточно стабильны, хотя и имеется определенная тенденция к росту массы тела. Длина тела девушек продолжает медленно увеличиваться, отмечается тенденция к грацилизации телосложения.

Ключевые слова: физическое развитие, эпохальная изменчивость, акселерация, грацилизация, молодежь Беларуси.

Введение. Эпохальная изменчивость физического развития детей, молодежи, а также взрослого населения — наиболее важная тема в антропологии. Измерения длины, массы тела, других показателей у своих современников начались только в XIX в., поэтому в зависимости от региона можно оценить изменения параметров тела человека на протяжении последних 200, а чаще всего 150 лет. За этот сравнительно небольшой по историческим меркам период в жизни населения разных стран мира произошли существенные перемены. Значительно выросли городские агломерации, на высокий уровень поднялась санитария и гигиена, изменились условия жизни и характер питания большого числа людей. Такие перемены не могли не сказаться и на физическом облике человека: фиксировались процессы акселерации роста и развития, в дальнейшем — грацилизации телосложения, в развитых странах значительное распространение получило в последние годы ожирение организма. Причины этих явлений активно обсуждаются, выдвигаются разные гипотезы [1]. Существует, например, предположение, что конституциональные особенности человека меняются, в т. ч. из-за быстрого развития информационных технологий, изменения образа жизни и ее качества.

В связи с такими быстрыми и значимыми изменениями соматического статуса населения важно постоянно проводить мониторинг показателей физического развития, особенно в период детства и юношества. Молодое поколение всегда является предметом особого интереса исследователей, поскольку благосостояние общества во многом зависит от будущих поколений. Регулярный анализ состояния здоровья, физического развития студентов очень важен, т. к. позволяет выявлять проблемы и своевременно реагировать на них. В Беларуси динамика физического развития молодежи оценивалась либо в течение короткого временного интервала (за 20–30 лет), либо только для представителей одного пола (например, у юношей) [2].

Цель работы — проанализировать эпохальные изменения основных показателей физического развития молодежи Беларуси.

Материалы и методы. В 2017/2018 учебном году изучалось физическое развитие студентов начальных курсов Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ). Было обследовано 220 студентов-медиков белорусской национальности. Исследование проводилось в соответствии с требованиями биомедицинской этики. Каждый студент получил исчерпывающую информацию о его целях и задачах и подписал информированное согласие на участие в нем.

Все антропологические измерения проводились с использованием стандартных общепринятых методик [2]. Измерялась длина и масса тела, окружность грудной клетки, показатели динамометрии. Использованный инструментарий (антропометр, напольные электронные весы, сантиметровая лента, кистевой динамометр) прошли поверку и были откалиброваны. Точность измерений для длины тела и окружности грудной клетки — 0,1 см, для массы тела — 0,1 кг, для кистевого динамометра — 1 даН (аналог килограмм силы — кгс).

Для выявления тенденций изменчивости во времени анализируемых показателей у молодежи Беларуси результаты наших исследований сравнивали с более ранними данными, полученными отечественными антропологами. За начальную точку взяли сведения о физическом развитии юношей — учащихся Полоцкой военной гимназии, полученные в 1874 г. И. П. Зубковским [1]. Кроме того, привлечены для сравнения данные Д. Л. Эйнгорна по длине и массе тела, а также окружности грудной клетки учащихся г. Минска 1925 г. исследования [1]. С послевоенного времени в Минском государственном медицинском институте (МГМИ) и далее в БГМУ периодически (на протяжении последних 70 лет) проводилась оценка физического состояния студенческой молодежи. Так, начиная с 1948 по 1961 гг. включительно практически ежегодно преподаватель кафедры физического воспитания П. В. Пряткин (рисунок 1) замерял основные показатели физического развития у студенческой молодежи МГМИ [3]. В 1995 г. исследовали динамику физического развития студентов МГМИ сотрудники кафедры физического воспитания Л. А. Колосовская,

А. М. Трофименко и А. С. Ярчак. Помимо своих данных они привлекли и материалы по физическому развитию девушек 1986 г. исследования, которые мы также включили в анализ [4]. Таким образом, общий исследованный временной интервал составляет 144 года (с 1874 по 2018 гг.) для юношей и 93 года (с 1925 по 2018 гг.) для девушек.



Рисунок 1. — Павел Власович Пряткин

Статистический анализ был проведен с использованием прикладных пакетов программ «Statistica 10» и MS Excel. Рассчитывались отдельные параметры описательной статистики: среднеарифметические значения (M), стандартные отклонения (SD) и др. Для массы тела и окружности грудной клетки были рассчитаны также LMS-параметры: L — асимметрия, M — медиана, S — коэффициент вариабельности. Для всех процентных значений был рассчитан доверительный интервал (95 % CI). Для выявления эпохальных изменений показателей проведено сравнение собственных результатов с данными источников литературы, определена значимость различий (от $p < 0,05$ и выше).

Результаты и их обсуждение. Основные показатели физического развития современной студенческой молодежи приведены в таблице 1. Длина тела современных юношей составляет 179,05 см, девушки на 13,00 см их ниже. Юноши имеют на 12,88 кг большую массу тела, чем девушки (70,91 против 58,03 кг), на 8,25 см большую окружность грудной клетки (91,42 и 83,17 см соответственно), а также сила правой кисти у них на 16,63 кгс выше (40,44 и 23,81 кгс соответственно). В связи с тем, что распределение значений массы тела и окружности грудной клетки характеризуется правосторонней асимметрией как у юношей, так и у девушек, для них отдельно были рассчитаны LMS-параметры (таблица 2).

Таблица 1. — Основные показатели физического развития студентов БГМУ первых курсов 2017–2018 гг. исследования

Показатель	Юноши			Девушки		
	n	M	SD	n	M	SD
Длина тела, см	83	179,05	7,54	137	166,05	6,36
Масса тела, кг	83	70,91	12,07	136	58,03	7,90
Окружность грудной клетки, см	83	91,42	7,21	137	83,17	4,41
Динамометрия правой кисти, кгс	83	40,44	6,91	137	23,81	4,57

Таблица 2. — LMS-параметры для массы тела и окружности грудной клетки у студентов БГМУ первых курсов 2017–2018 гг. исследования

Пол	Масса тела			Окружность грудной клетки		
	L	M	S	L	M	S
Юноши	0,494	69,90	0,170	-1,045	90,70	0,079
Девушки	-1,654	56,50	0,136	1,972	83,20	0,053

Сопоставление наших данных с материалами прошлых лет по физическому развитию молодежи на белорусской территории выявило значительные изменения антропометрических показателей. Если в 1874 г. средняя длина тела юношей составляла 163,25 см, то в 2017/2018 гг. — 179,05 см. За 144 года показатель увеличился на 15,80 см, т. е. в среднем каждые 10 лет — на 1,10 см (рисунок 2). Однако длина тела увеличивалась не равномерно, от десятилетия к десятилетию, а определенными интервалами. Если за первый 51-летний

интервал с 1874 по 1925 гг. возрастание среднего значения признака составило 1,45 см (0,28 см за 10 лет), то в последующие 24 года (1925–1948/1950 гг.) уже 3,85 см (1,60 см за десятилетие), и это даже несмотря на закономерное снижение показателей физического развития в военное время. Особенно интенсивный прирост длины тела у юношей отмечен с 1948/1950 по 1995 гг.: декадная скорость увеличения признака варьировала в пределах 2,15–2,25 см. За эти 46 лет юноши стали выше в среднем на 10,25 см ($p < 0,001$). В последние 23 года (1995–2017/2018 гг.) длина тела у юношей относительно стабильна и варьируется в пределах 178,80–179,05 см.

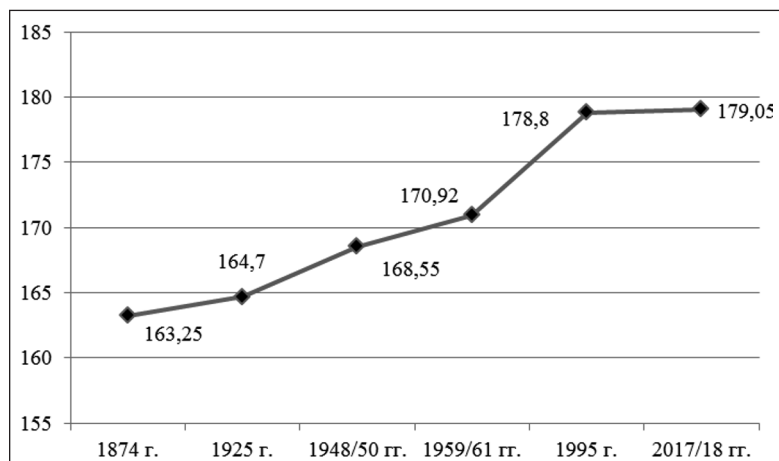


Рисунок 2. — Изменения во времени длины тела (см) у белорусских юношей с 1874 по 2017/2018 гг.

Масса тела юношей с 53,86 кг в 1874 г. увеличилась до 70,91 кг в 2017/2018 гг. (рисунок 3). Общий прирост за 144 года равен 17,05 кг (1,18 кг за десятилетие). Выявлено два временных интервала, когда у юношей отмечен наиболее интенсивный прирост массы: 1925–1948/1950 гг. (скорость роста в десятилетие — 2,67 кг) и 1959/1961–1995 гг. (1,71 кг соответственно). В целом за послевоенное время масса тела увеличилась на 7,95 кг ($p < 0,001$). В последние 23 года (1995–2017/2018 гг.) масса тела у юношей хотя и продемонстрировала прибавку на 1,41 кг, но различия оказались статистически не значимыми.

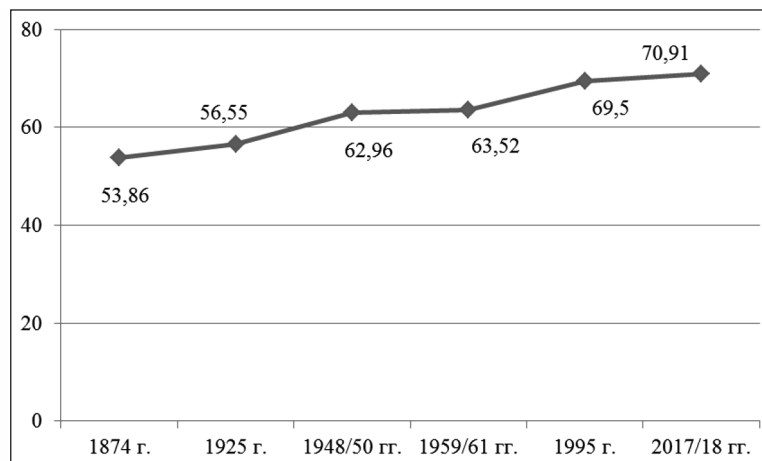


Рисунок 3. — Изменения во времени массы тела (кг) у белорусских юношей с 1874 по 2017/2018 гг.

У девушек временную изменчивость длины и массы тела мы можем проследить на протяжении последних 93 лет — с 1925 по 2017/2018 гг. (рисунок 4). За это время длина тела увеличилась на 12,55 см ($p < 0,001$): со 153,50 до 166,05 см; скорость увеличения за декаду — 1,35 см. Наиболее интенсивно длина тела у девушек возрастала в 1925–1948/1950 гг., когда скорость роста признака была 2,25 см за десятилетие. Затем скорость возрастания средних значений признака замедлилась до 0,75 см в декаду, снова интенсифицировавшись в период с 1959/1960 до 1986 г. (1,72 см), сохранялась высокой в 1986–1995 гг. (1,10 см за десятилетие). Во временной интервал 1995–2017/2018 гг. длина тела у девушек продолжала увеличиваться, она еще возросла на 0,85 см (различия не достоверны); скорость роста незначительна — 0,37 см в среднем в десятилетие.

Эпохальная изменчивость массы тела у девушек имеет свои особенности (рисунок 5). Со значения 55,09 кг в 1925 г. она увеличилась до своего максимума 60,60 кг в 1986 г., затем к 1995 г. резко снизилась

на 4 кг до минимума (56,60 кг) и потом снова возросла на 1,43 кг к 2017/2018 гг. (58,03 кг). Изменения массы тела в период 1995–2017/2018 гг. статистической значимости не достигают. В целом с 1925 по 2017/2018 гг. масса тела увеличилась на 2,94 кг ($p < 0,05$). Наиболее интенсивный период роста значений показателя отмечен в интервале 1948/1950–1959/1961 гг. — 1,20 кг за декаду.

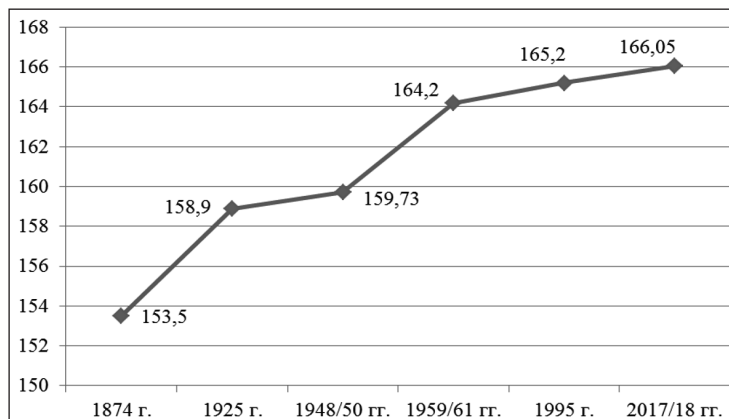


Рисунок 4. — Изменения во времени длины тела (см) у белорусских девушек с 1925 по 2017/2018 гг.

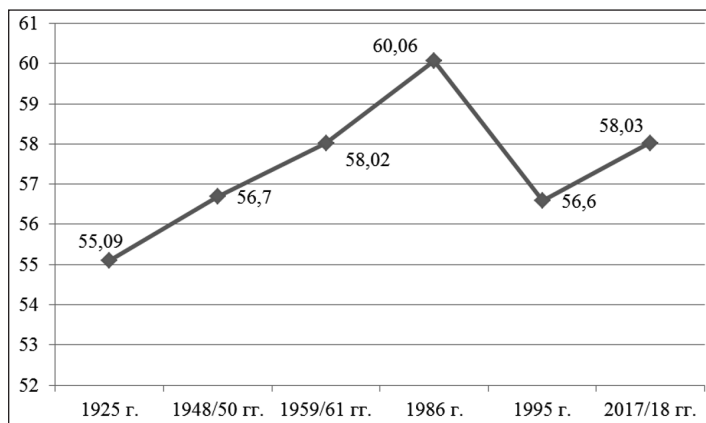


Рисунок 5. — Изменения во времени массы тела (кг) у белорусских девушек с 1925 по 2017/2018 гг.

В связи с различиями в методике измерения окружности грудной клетки, имевших место у различных исследователей, этот показатель у молодежи Беларуси мы можем сравнить лишь за 1925 и 2017/2018 гг. (рисунок 6). У юношей периметр груди за 93 года увеличился на 8,12 см, у девушек — на 3,87 см (в обоих случаях $p < 0,001$). Скорость увеличения значений признака составила соответственно 0,87 и 0,42 см за десятилетие.

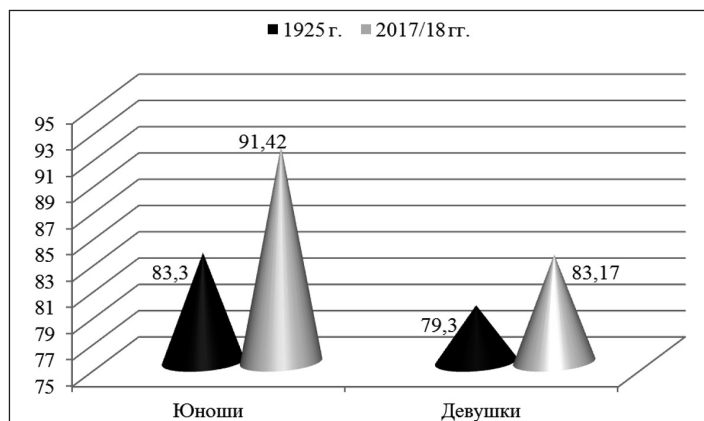


Рисунок 6. — Изменения во времени окружности грудной клетки (см) у молодежи Беларуси с 1925 по 2017/2018 гг.

Сила правой кисти у студентов измерялась в 1949/1950 и 2017/2018 гг. (рисунок 7). За 68 лет она уменьшилась как у юношей (на 3,60 кг), так и у девушек (на 3,91 кг), в обоих случаях различия значимы ($p < 0,001$). Декадная скорость снижения данного функционального показателя у юношей — 0,53 кгс, у девушек — 0,58 кгс.

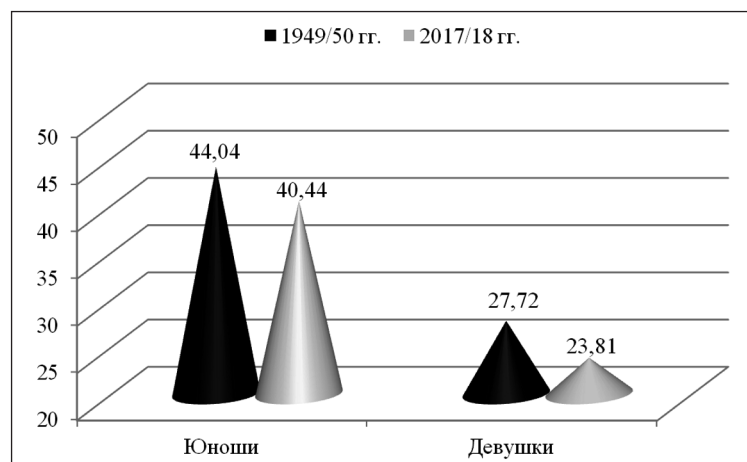


Рисунок 7. — Изменения во времени динамометрии правой кисти (кгс) у молодежи Беларуси с 1959/1960 по 2017/2018 гг.

Исследователи из разных стран мира фиксируют сходные процессы в динамике физического развития подрастающего поколения. Так, с середины XIX в. и вплоть до начала 1980-х гг. во многих европейских странах активно протекали процессы акселерации. Например, в период с 1880 по 1980 гг. длина тела здесь увеличивалась в среднем на 1 см за 10 лет [5]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании: у юношей средняя скорость увеличения длины тела за 144 года наблюдения составила 1,10 см, у девушек за 93 года наблюдения — 1,35 см. Межполовые различия в скорости возрастания длины тела обусловлены большим временным периодом наблюдения у юношей, на рубеже XIX–XX вв. ускорение ростовых процессов если и имело место, то гораздо более медленными темпами. Акселерация в Беларуси была наиболее интенсивной в послевоенное время вплоть до 1980-х гг. В социально-экономическом и демографическом отношении это был период активного переселения молодежи из сел в города, бурного роста городского населения. Условия жизни в городе существенно отличаются от сельских: действуют иные экологические факторы, отсутствует тяжелая физическая нагрузка, иной характер питания и пр. Снижение силовых показателей с 1949/1950 гг. до настоящего времени у белорусской молодежи может быть обусловлено также недостатком постоянного физического труда.

Начиная с 1980-х гг. во многих европейских странах процессы акселерации начали затухать, показатели физического развития стабилизируются. Более того, на рубеже XX–XXI вв. отмечается тенденция утончения скелета, грацилизация молодых европейцев [6]. Грацилизацию телосложения белорусских студентов мы наблюдаем у белорусских девушек. Если у юношей увеличение длины тела идет параллельно нарастанию массы, то у девушек длина тела увеличилась на 12,55 см, в то время как масса — только на 2,94 кг. Влияние на этот процесс могут оказывать не только биологические, но и социальные факторы (например, модные тенденции в обществе и т. д.).

В целом авторами до сих пор ведутся дискуссии относительно причин наблюдаемых эпохальных изменений в строении человеческого тела, роли наследственных и средовых факторов в этом процессе. Предполагается, что наблюдаемые изменения в пропорциях тела человека — это проявление влияния определенных биологических ритмов [7].

Заключение. Современные студенты-белорусы БГМУ характеризуются следующими показателями: длина тела юношей составляет 179,05 см, девушек — 166,05 см. Юноши имеют на 12,88 кг большую массу тела, чем девушки (70,91 против 58,03 кг), на 8,25 см большую окружность грудной клетки (91,42 против 83,17 см), а также сила правой кисти у них на 16,63 кгс выше (40,44 и 23,81 кгс).

Показатели физического развития молодежи на белорусской территории изменились значительно. За 144 года (с 1874 по 2017/2018 гг.) длина тела юношей увеличилась на 15,80 см, особенно интенсивно прирастая с 1948/1950 по 1995 гг.: в этот период скорость увеличения признака варьировала в пределах 2,15–2,25 см за десятилетие. В последние 23 года (1995–2017/2018 гг.) длина тела у юношей относительно стабильна. Масса тела юношей с 1874 г. по 2017/2018 гг. увеличилась на 17,05 кг (1,18 кг за десятилетие).

Масса возрастала наиболее интенсивно в 1925–1948/1950 гг. (скорость роста в десятилетие — 2,67 кг) и 1959/1961–1995 гг. (1,71 кг соответственно). В 1995–2017/2018 гг. масса тела у юношей хотя и увеличилась на 1,41 кг, но различия статистически не значимы.

У девушек на протяжении последних 93 лет с 1925 по 2017/2018 гг. длина тела увеличилась на 12,55 см ($p < 0,001$). Наиболее интенсивно длина тела у девушек возрастала в 1925–1948/1950 гг., когда скорость роста признака была 2,25 см за десятилетие. В 1995–2017/2018 гг. длина тела продолжала увеличиваться, однако скорость роста незначительна — 0,37 см за десятилетие. Масса тела девушек в целом с 1925 по 2017/2018 гг. выросла на 2,94 кг ($p < 0,05$). Своего максимума масса достигла в 1986 г. — 60,60 кг, затем к 1995 г. резко уменьшилась и потом снова несколько увеличилась к 2017/2018 гг. Наиболее интенсивный период роста значений показателя отмечался в 1948/1950–1959/1961 гг. — 1,20 кг за декаду.

Окружность грудной клетки с 1925 по 2017/2018 гг. у юношей стала больше на 8,12 см, у девушек — на 3,87 см (в обоих случаях $p < 0,001$). Скорость увеличения значений признака составила соответственно 0,87 и 0,42 см за десятилетие. Сила правой кисти с 1949/1950 по 2017/2018 гг. уменьшилась как у юношей (на 3,60 кг), так и у девушек (на 3,91 кг), в обоих случаях различия статистически значимы ($p < 0,001$). Декадная скорость снижения данного функционального показателя у юношей — 0,53 кгс, у девушек — 0,58 кгс.

Таким образом, со 2-й половины XIX в. физическое развитие молодежи Беларуси изменилось значительно, имела место акселерация развития. Особенно интенсивно ускорение роста и развития наблюдалось во 2-й половине XX в. — в 1960–1980-е гг. В последние 20 лет показатели физического развития юношей достаточно стабильны, хотя и имеется определенная тенденция к росту массы тела. Длина тела девушек продолжает медленно увеличиваться, отмечается тенденция грацилизации телосложения.

Литература

1. Антропология Беларуси в исследованиях конца XIX – середины XX в. / Сост.: О. В. Марфина [и др.]. — Минск : Беларус. навука, 2017. — 456 с.
2. Полина, Н. И. Физическое развитие студенческой молодежи Беларуси / Н. И. Полина, В. В. Кривицкий. — Минск : Беларус. навука, 2016. — 232 с.
3. Колосовская, Л. А. Физическое развитие студентов-медиков / Л. А. Колосовская, А. М. Трофименко, А. С. Ярчак // Вопросы физического воспитания студентов вузов : сб. науч. ст. и метод. рекомендаций. — Минск : БГУ, 2001. — С. 19–21.
4. Пряткин, П. В. Физическое развитие студентов Минского мединститута за 1948–1961 годы: (По данным врачебного контроля) : дис. ... канд. мед. наук / П. В. Пряткин. — Минск, 1965. — 205 с.
5. Danubio, M. E. Secular changes in human biological variables in Western Countries: an updated review and synthesis / M. E. Danubio, E. Sanna // J. Anthropol. Sci. — 2008. — № 86. — P. 91–112.
6. Godina, E. Z. Secular trends in some Russian populations / E. Z. Godina // Anthropol. Anz. — 2011. — Vol. 68, № 4. — P. 367–377.
7. Rebacz-Marón, E. Changes in the body build of students of the Maritime University of Szczecin in the years 1969–2007 / E. Rebacz-Marón // Int. Mari.t Health. — 2013. — Vol. 64, № 1. — P. 12–17.

PHYSICAL DEVELOPMENT OF THE YOUTH OF BELARUS: THE EPOCHAL TRENDS OF VARIABILITY

Chaplinskaya E. V.¹, Hurbo T. L.², Mezen N. I.¹, Sakhno I. P.¹

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*State Scientific Institution “Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus*

The monitoring of growth and development of children, youth and adults is constantly in the focus of attention of scientists. In Belarus, there is a lack of works to assess changes in the physical status of young people over a long period of time. The aim of the study is to analyze the epoch-making changes in the main indicators of the physical development of young people in Belarus. The total time interval studied was 144 years (from 1874 to 2018) for young men and 93 years (from 1925 to 2018) for girls.

For 144 years the length of the body of young men increased by 15.80 cm (1.10 cm per decade), body weight — by 17.05 kg (1.18 kg per decade). For girls over the last 93 years, the body length increased by 12.55 cm ($p < 0.001$), increasing by 1.35 cm per decade, body weight increased by 2.94 kg ($p < 0.05$). Circumference of the chest from 1925 to 2017/2018. in young men increased by 8.12 cm, in girls — by 3.87 cm (in both cases, $p < 0.001$). The power of the right hand from 1849/1950 to 2017/2018 decreased in both young men (by 3.60 kg) and in girls (by 3.91 kg), the differences are statistically significant ($p < 0.001$). Thus, from the second half of the XIX century. the physical development of young people in Belarus has changed significantly, the development accelerated. Especially intensive acceleration of growth and development was observed in the second half of the XX century.

In the past 20 years, the indicators of physical development of young men are quite stable, although there is a certain tendency to increase body weight. The length of the body of the girls continues to increase slowly, there is a tendency to gracilization of the physique.

Keywords: physical development, secular trend, acceleration, gracilization, youth of Belarus.

Поступила 29.06.2018

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ НА БАЗЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ АГРЕГАТОВ

Ерохина О. А.², Курклинская Г. А.¹, Гапанович Е. А.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Характер узловых образований в поджелудочной железе, выявленных различными инструментальными методами (УЗИ, КТ, МРТ), достоверно можно разграничить с помощью морфологической диагностики, одним из методов которой является аспирационная тонкоигольная биопсия с изготовлением цитологических мазков. В зависимости от морфологического диагноза (добро- или злокачественное поражение) кардинально меняется тактика ведения пациента (терапевтическая, хирургическая), объемы вмешательств. Вместе с тем при изучении цитологических микропрепаратов имеются объективные трудности в оценке характера процесса. В настоящем исследовании доказана возможность повысить точность дооперационной цитологической диагностики рака поджелудочной железы с помощью одного из дополнительных методов морфологического анализа — морфометрии посредством создания экспертной системы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, морфометрия, агрегаты эпителиальных клеток, цитологическая диагностика, экспертная система

Введение. Рак поджелудочной железы занимает 4-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний в развитых странах. В Республике Беларусь, как и во всем мире, растет число случаев этой патологии: прирост заболеваемости за последние 10 лет (2007–2016 гг.) составил 40,7 %. Рак поджелудочной железы относится к группе опухолей с неблагоприятным прогнозом, абсолютное большинство пациентов погибает на первом году с момента установления диагноза, поэтому ранняя диагностика имеет первостепенное значение для улучшения показателей выживаемости [1].

Основными методами инструментального выявления рака поджелудочной железы являются ультразвуковое исследование, компьютерная томография и тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием. Точность цитологической диагностики злокачественного характера очаговых поражений поджелудочной железы составляет чуть более 70 %. В то же время ее чувствительность при разграничении аденокарциномы и хронического панкреатита может достигать всего 57 %, поскольку для хронического воспаления характерны значительная пролиферация соединительной ткани и небольшой удельный вес эпителиальных клеточных элементов с атипией, что значительно снижает информативность цитологического метода [1, 2].

Единственным методом полного излечения рака поджелудочной железы является хирургическое удаление опухоли, которое целесообразно лишь на ранних стадиях. Поскольку основной метод лечения панкреатита — консервативный, а рака — оперативный, большое значение имеет дооперационное разграничение добро- и злокачественного характера поражения. Взятие материала из поджелудочной железы для гистологического исследования более травматично и сопряжено с развитием значимых осложнений, что делает цитологический метод приоритетным [1, 3].

В связи с вышеизложенным нами были предприняты попытки повысить информативность цитологического метода в диагностике характера узлового поражения поджелудочной железы с помощью дополнительного метода морфологического анализа — морфометрии.

Цель работы — на базе морфометрических параметров эпителия поджелудочной железы создать экспертную систему дифференциальной цитологической диагностики хронического панкреатита и рака поджелудочной железы.

Материалы и методы. Объектом исследования служили агрегаты эпителиальных клеток в мазках поджелудочной железы у пациентов с подозрением на рак, проходивших обследование и лечение в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» в период с 2008 по 2018 гг. Трепанобиопсия осуществлялась с помощью иглы Geotek EstraCore 18G × 20 см.

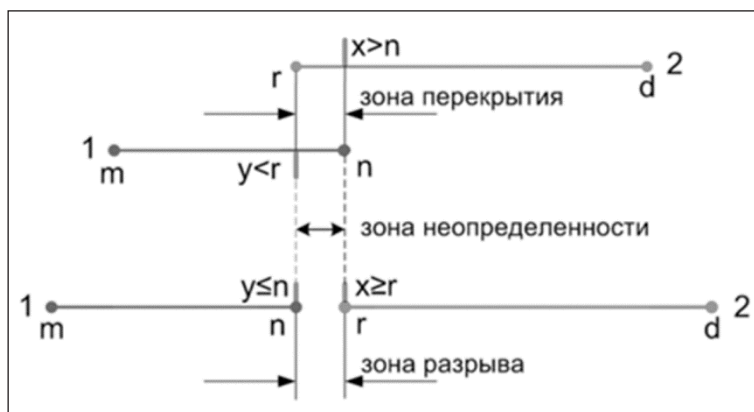
В ходе научно-исследовательской работы было изучено 390 историй болезни; в морфометрическое исследование включен материал только от пациентов с гистологически верифицированным диагнозом и оптимальным качеством препаратов. Для создания экспертной системы отобраны препараты 20 пациентов: по 10 случаев в группах хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Для проведения клинических испытаний взяты препараты 71 пациента, не задействованные при построении экспертной системы (28 — панкреатит и 43 — рак). В группу рака брали наблюдения с морфологическим вариантом аденокарциномы из клеток протоков (протоковая аденокарцинома). В целом включены препараты 91 пациента, в каждом случае обчислено не менее 80 агрегатов протокового эпителия, общий размер выборки составил 8563 агрегата.

Цитологические препараты, окрашенные по Паппенгейму, изучены посредством световой микроскопии с последующей фотографией и морфометрией агрегатов эпителиальных клеток, которые осуществлялись с помощью компьютерного анализатора цветных изображений на базе светового микроскопа Leica DMLB и цифровой фотокамеры Leica DC 200 (Leica, Germany), соединенной с помощью захватчика кадров с персональным компьютером. Морфометрия цитологических изображений агрегатов эпителиоцитов проведена посредством компьютерной программы «Morf.exe», разработанной В. А. Кирилловым с соавт. [4, 5] и предназначенной для анализа различных цитологических объектов (ядро, клетка, агрегат). Программное обеспечение системы работает в среде Microsoft Windows и имеет единую графическую оболочку, которая позволяет одновременно производить обработку изображений, сегментацию и морфометрический анализ. В результате создана база числовых морфометрических параметров агрегатов эпителия поджелудочной железы, характеризующих размеры и архитектуру скопления клеток по 13 параметрам.

Далее путем оценки среднего, дисперсии, построения гистограмм и регрессионного анализа с помощью программ MS Excel и «Statistica» выполнено математическое преобразование исходных морфометрических данных в количественные параметры [5, 6]. На основе исходных 13 морфометрических параметров получено и проанализировано 114 количественных параметров. Значимость различий количественных параметров исследуемых форм заболеваний оценена с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни и λ -критерия Колмогорова–Смирнова (избранный уровень статистической значимости $p = 0,05$).

С учетом значимости различий параметров, интервала колебания их средних значений и зон неопределенности в группах сравнения эмпирически подобрана совокупность из 10 параметров, оцениваемых экспертной системой. Принцип построения экспертной системы, в основе которой лежат весовые коэффициенты количественных параметров и расчет диагностического индекса, подробно описаны в работах В. А. Кириллова с соавт. [5–7].

Результаты и их обсуждение. *Разработка экспертной системы для диагностики рака поджелудочной железы.* При обработке данных морфометрических измерений отмечено, что среднегрупповые значения рака и хронического панкреатита 12 из 13 параметров имеют статистически значимые различия, а вот диапазоны колебаний индивидуальных средних значений в основном перекрываются, что снижает эффективность диагностики по этим параметрам. То же касается и количественных параметров, полученных после математического преобразования прямых морфометрических параметров. Поэтому в своей работе для отбора наиболее информативных параметров мы использовали граничные значения, которые отсекаются зоной неопределенности. Принцип определения зоны неопределенности и граничных значений параметров представлен на рисунке 1.



1 — доброкачественная патология; 2 — злокачественная патология

Рисунок 1. — Принцип определения граничных значений параметров

При злокачественной патологии (2) диапазон значений параметров колеблется от r до d , а при доброкачественной (1) — от m до n . В случае наличия зоны перекрытия между диапазонами колебаний значений параметров в группах сравнения, граничным значением для рака является максимальное значение интервала колебаний параметра для панкреатита n , и значит, к аденокарциноме можно достоверно отнести случаи, у которых значения параметра были больше ($>$) данной величины (на рисунке они обозначены как величина x). В свою очередь, граничным значением для хронического панкреатита является минимальное значение интервала колебаний значения параметра для аденокарциномы r , и в группу доброкачественной патологии попадают случаи, у которых значения параметра были меньше ($<$) данной величины. При наличии зоны разрыва между диапазонами колебаний параметров в группах сравнения граничным значением для диагностики аденокарциномы становится минимальное значение диапазона колебаний параметра для группы злокачественной патологии r , а граничным значением для диагностики хронического панкреатита — максимальное значение параметра для доброкачественной патологии n . Следовательно, к злокачественной патологии относили случаи, у которых значение параметра было больше или равно (\geq) минимальной величины интервала колебаний для аденокарциномы (на рисунке 1 обозначены как x), а к доброкачественной — меньше или равно (\leq) максимальной величины интервала колебаний для хронического панкреатита. Таким образом, если зона неопределенности представляет собой область перекрытия диапазонов, то ей условно придают положительное числовое значение (со знаком +), если область разрыва — отрицательное (со знаком -).

Расчитанные индивидуальные средние значения морфометрических параметров агрегатов эпителия поджелудочной железы варьировали достаточно широко. В группах сравнения панкреатита и рака определен диапазон колебаний индивидуальных средних значений и зона их перекрытия или разрыва в процентном исчислении. Понятно, что чем меньше зона перекрытия и больше зона разрыва, тем больше достоверность различий между группами. Установлено, что средние значения 8 параметров перекрываются между собой, а для 5 характерна зона разрыва от -1,72 до -5,48 %. Из последних в экспертную систему отобрано 3 параметра: максимальный диаметр агрегата (-1,72 %), среднее расстояние между клетками в агрегате (-5,48 %) и отклонение координаты (усредненная сумма абсолютных значений расстояния от центра тяжести агрегата до каждой клетки; -2,08 %).

Наличие существенного стандартного отклонения у средних величин затрудняет определение их четких граничных значений, по которым случай можно отнести к одной из двух видов патологий, поэтому следующим этапом стало определение их дисперсии (средний квадрат отклонения случайной величины от своего среднего значения). Дисперсия, являясь интегральным параметром, служит численным выражением гетерогенности популяции по определенным признакам. В нашем случае разнородность агрегатов эпителиальных клеток по значению дисперсии в группах сравнения оказалась не такой уж существенной: зон разрывов не установлено, а зона перекрытия составила от 11,0 до 67,34 %. В экспертную систему отобрано 2 параметра: площадь агрегата (+41,17 %) и момент инерции (усредненная сумма квадратов расстояний от центра тяжести агрегата до каждой клетки; +39,92 %).

При изучении однопараметрических гистограмм, которые были построены для всех морфометрических параметров агрегатов, изменения морфометрических параметров в группах сравнения проявляются наглядно. Гистограммы позволяют провести сравнительный анализ субпопуляций объекта с его определенными пошаговыми значениями. Более выраженный полиморфизм агрегатов при злокачественной опухоли по сравнению с доброкачественной патологией нашел свое отражение в характере частотного распределения и числе классов: для группы рака наблюдался куполообразный характер распределения и большее число классов, а для панкреатита характерна экспоненциальная зависимость и меньшее число классов. В числовой форме рассчитываются 2 показателя: отношение доли агрегатов во 2 и 1 классах F_{II}/F_I и количество классов N . В экспертную систему включено 2 количественных параметра, имеющих зону разрыва: F_{II}/F_I площади агрегата и F_{II}/F_I среднего расстояния между клетками в агрегате, построенных с шагом 1100 мкм² и 20 мкм соответственно (зона разрыва -3,09 и -7,9 % соответственно).

Еще более детально проанализировать распределение экспериментальных точек в группах сравнения позволяют двухпараметрические диаграммы рассеяния, совокупность экспериментальных точек которых математически хорошо описывается параболой. Трудности в дифференциальной диагностике, возникающие при микроскопическом изучении цитограмм, подтверждаются при изучении диаграмм рассеяния зависимости периметра от площади агрегатов: скопления экспериментальных точек, характеризующих аденокарциному и хронический панкреатит, в значительной степени перекрываются между собой. Разработанная В. А. Кирилловым с соавт. программа «Парабола» рассчитывает коэффициенты a , b и c уравнения параболы (как в программе «Statistica»), а также площадь A_S под отрезком параболы и площадь A_D под куполом параболы [5].

Поскольку графическое изображение регрессии представляет собой параболу, квадратный коэффициент a характеризует крутизну ветвей параболы, а линейный коэффициент b и свободный член c — координаты вершины. Поэтому смещение координат вершины вправо и вверх, а также уменьшение крутизны ветвей параболы указывает на более высокий полиморфизм агрегатов протоковых клеток при раке по сравнению с доброкачественным поражением поджелудочной железы. Площади A_S и A_D также отражают степень гетерогенности агрегатов эпителиоцитов по размерам. Значения этих параметров возрастают с увеличением разницы между минимальным и максимальным размером агрегатов. Смещение координат вершины вправо и вверх, уменьшение крутизны ветвей параболы, а также увеличение площадей A_S и A_D служат доказательством более высокого полиморфизма агрегатов эпителия поджелудочной железы при аденокарциноме по сравнению с хроническим панкреатитом.

Таким образом, регрессионный анализ скоплений экспериментальных точек на диаграммах рассеяния зависимости периметра от площади агрегатов позволил нам охарактеризовать аденокарциному и хронический панкреатит в количественной форме с помощью пяти параметров параболы, значения которых в группах сравнения существенно перекрывались между собой (от 18,8 до 33,3). В экспертную систему отобрано 3 параметра: линейный коэффициент уравнения параболы b (+22,71 %), площадь A_S под отрезком параболы (22,81 %) и площадь A_D под куполом параболы (18,84 %).

В результате преобразования морфометрических данных в информационные количественные параметры, отражающие степень агрегированности эпителиоцитов и характер их расположения внутри агрегатов при раке и хроническом панкреатите, в группах сравнения установлены достоверные различия, определены интервалы колебаний значений и граничные значения, по величине которых случай можно отнести к той или иной патологии.

С целью последующего включения в экспертную систему граничные значения количественных параметров агрегатов эпителиальных клеток поджелудочной железы, полученных в результате преобразования исходной базы данных путем расчета средних величин, дисперсии, построения гистограмм и регрессионного анализа, рассчитанные в соответствии с представленной на рисунке 1 схемой, объединены в систему пороговых критериев (таблица).

В 20 наблюдениях, включенных в исследование для разработки экспертной системы, сравнили индивидуальные значения отобранных 10 параметров с пороговыми значениями соответствующих параметров для аденокарциномы, чтобы рассчитать величины чувствительности, специфичности и точности каждого параметра в выявлении рака. Далее на основании указанных показателей рассчитан весовой коэффициент каждого параметра (формулы описаны в работах В. А. Кириллова с соавт.) [5–7]. Наибольшее значение весового коэффициента 10,87 % установлено у пяти параметров со 100 % точностью, чувствительностью и специфичностью. Зона неопределенности у этих параметров представляет собой зону разрыва в отличие от остальных параметров, значения которых в группах сравнения перекрывались (таблица). Сумма всех весовых коэффициентов количественных параметров равняется 100 %.

Таблица — Пороговые критерии количественных параметров в дифференциальной диагностике аденокарциномы и хронического панкреатита

Патология	Параметр									
	дисперсия, мкм ⁴		средние значения, мкм			гистограмма F_{II}/F_I		парабола, усл. ед.		
	$\sigma^2_{AREA} \times 10^6$	$\sigma^2_{MOMENT} \times 10^6$	MAXD	AVDIST	COORDDISP	AREA	AVDIST	$b, \times 10^3$	$A_S, \times 10^6$	$A_D \times 10^6$
Аденокарцинома	>18,573	>1,277	$\geq 105,90$	$\geq 38,58$	$\geq 4,512$	> 1	> 1	>20,276	>10,507	>18,895
Хронический панкреатит	<3,769	<0,359	$\leq 103,80$	$\leq 36,97$	$\leq 4,424$	< 1	< 1	<12,799	<4,996	<9,551
Зона неопределенности, %	41,17	39,92	-1,72	-5,48	-2,08	-3,09	-7,9	22,71	22,81	18,84

Примечания:

- 1) AREA — площадь агрегата;
- 2) MOMENT — момент инерции;
- 3) MAXD — максимальный диаметр агрегата;
- 4) AVDIST — среднее расстояние между клетками в агрегате;
- 5) COORDDISP — отклонение координаты.

Наличие весового коэффициента у каждого параметра позволяет проводить дифференциальную диагностику аденокарциномы и хронического панкреатита в количественной форме по величине диагностического индекса D [5–7]. Для этого была создана экспертная система, включающая в себя двумерную эталонную S-матрицу и одномерную исследовательскую X-матрицу (рисунок 2). Система содержит: 1 столбец — перечень количественных параметров экспертной системы; 2 столбца эталонной S-матрицы — весовой коэффициент и пороговый критерий параметра, заполненные неизменными значениями, рассчитанными по наблюдениям исследовательской группы; 1 столбец исследовательской X-матрицы, в который следует внести значение параметра искомого наблюдения в процессе уточняющей диагностики; 1 столбец — для расчета диагностического индекса D. Индекс D определяется по сумме значений весовых коэффициентов параметров, попавших в заданный диапазон, при сравнении параметров исследуемого препарата с пороговыми критериями параметров эталонной S-матрицы (величина весового коэффициента параметра, не попавшего в диапазон пороговых критериев, проставляется как «0»).

С целью поиска пороговых значений диагностического индекса проведено тестирование экспертной системы на 20 образцах (по 10 случаев с гистологическим диагнозом аденокарцинома и хронический панкреатит), которые использованы для создания экспертной системы. Результаты тестирования показали, что значения диагностического индекса для аденокарциномы колебались в интервале от 54,35 до 100 %, а для хронического панкреатита — от 0 до 21,74 %. Данные значения диагностического индекса и установили как пороговые величины для дифференциации аденокарциномы и хронического панкреатита. При попадании индекса в диапазон 21,75–54,34 % (зона неопределенности/разрыва — 32,61 %) экспертная система не может достоверно определить принадлежность материала к той или иной группе сравнения, рекомендовано повторить цитологическое исследование для получения более адекватного материала либо выполнить гистологическое исследование.

Клинические испытания экспертной системы. Для клинических испытаний экспертной системы использованы цитологические образцы, не задействованные в построении экспертной системы. Сформировано три ретроспективные группы наблюдений: с цитологическим заключением «аденокарцинома» в утвердительной форме (29 случаев), «без опухоли» в утвердительной форме (28 случаев) и предположительным заключением «подозрение на рак» (14 случаев). В первых двух группах цитологический диагноз совпал с клинико-гистологической верификацией аденокарциномы и хронического панкреатита соответственно, в последней был установлен заключительный диагноз рака.

Тестирование показало, что величина диагностического индекса, рассчитанная с помощью экспертной системы, для всех 57 случаев 1 и 2-й группы попала в диапазон, соответствующий диагнозу. При этом с коэффициентом 80–100 % диагностировано 23 случая аденокарциномы (79,3 % наблюдений), минимальное значение индекса 54,35 % — 3 случая. Величина D равнялась 0 % в 27 из 28 наблюдений хронического панкреатита (96,4 % наблюдений) и 9,78 % в одном случае. Другими словами, верифицированный экспертной системой диагноз совпал с цитологическим и гистологическим заключением во всех 57 случаях с удовлетворительным клеточным материалом в цитологических мазках, т. е. чувствительность, специфичность и точность диагностики с помощью экспертной системы составили 100 %. Эти эксперименты свидетельствуют об адекватности разработанной экспертной системы в дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы и хронического панкреатита поджелудочной железы на дооперационном этапе.

Третья группа клинических испытаний включала 14 пациентов, которым ввиду малочисленности числа групп клеток с атипией или не выраженной атипией был поставлен цитологический диагноз «подозрение на рак», а окончательно клинико-гистологически верифицирована «аденокарцинома».

Клинические испытания показали, что величина D, рассчитанная экспертной системой для указанной группы, в 10 из 14 случаев попала в диапазон аденокарциномы (54,35–100 %), в 2 случаях — в зону неопределенности (21,75–54,34 %) и в 2 — в зону хронического панкреатита (0–21,74 %). Значит, верифицированный экспертной системой диагноз совпал с окончательным гистологическим заключением в 10 наблюдениях (71,4 %). Таким образом, применение экспертной системы в случаях цитологического заключения «подозрение на рак» позволяет увеличить эффективность диагностики на 71,4 % по сравнению с традиционным цитологическим методом.

Количественный параметр	S-матрица		X-матрица Значение параметра исследуемого образца	D
	Весовой коэффициент k_i , %	Пороговое значение параметра		
Дисперсия площади - $\sigma^2_{AREA}, \text{MKM}^4$	8,70	$>18,573 \times 10^6$		=
Дисперсия момента инерции - $\sigma^2_{MOMENT}, \text{MKM}^4$	8,15	$>1,277 \times 10^6$		+
Максимальный диаметр - MAXD, мкм	10,87	$\geq 105,9$		+
Расстояние между клетками в агрегате - AVDIST, мкм	10,87	$\geq 38,578$		+
Отклонение координаты - COORDDISP, мкм	10,87	$\geq 4,512$		+
Отношение частот на гистограмме площади - F_{II}/F_I	10,87	>1		+
Отношение частот на гистограмме расстояния между клетками в агрегате - F_{II}/F_I	10,87	>1		+
Регрессионный анализ - коэффициент b	9,78	$>20,276 \times 10^3$		+
Регрессионный анализ - площадь A_S , усл. ед.	9,24	$>10,507 \times 10^6$		+
Регрессионный анализ - площадь A_D , усл. ед.	9,78	$>18,895 \times 10^6$		+

$D \geq 54,35$ — аденокарцинома

$D \leq 21,74$ — хронический панкреатит

Рисунок 2. — Экспертная система, состоящая из двумерной эталонной S-матрицы и одномерной исследовательской X-матрицы, которую следует заполнить пользователю

В научной литературе широко дискутируется вопрос о правомочности панкреатодуоденальной резекции при дооперационном цитологическом диагнозе «подозрение на рак». При этом ряд специалистов высказывается в пользу резекции поджелудочной железы при подозрении на опухоль. Так, в работе Н. В. Путова с соавт. [1] приведены результаты обследования 52 пациентов с выполненной панкреатодуоденальной резекцией по поводу подозрения малигнизации. Послеоперационное гистологическое исследование показало, что лишь у половины пациентов диагностирован рак. Другая группа исследователей во главе с Г. Б. Зегер [3] выявила, что у 12 % пациентов, которым была выполнена резекция поджелудочной железы по поводу хронического панкреатита, при гистологическом исследовании был выявлен рак. Такую активную тактику хирургического лечения при невозможности исключить рак на дооперационном этапе эти исследователи аргументируют тем, что никакие современные методы до- и интраоперационной диагностики, включая тон-

коигольную аспирационную биопсию с цитологическим исследованием, не дают достоверных результатов. Поэтому разработанная нами экспертная система, которая позволяет повысить эффективность дооперационной диагностики рака поджелудочной железы при подозрении малигнизации, весьма актуальна для обоснования необходимости резекции или удаления органа. Ранее было показано, что аналогичные экспертные системы позволяли в затруднительных случаях проводить дифференциальную диагностику зло- и доброкачественных заболеваний щитовидной железы [5, 6].

Заключение. Исходными данными для анализа служили цветные изображения агрегатов эпителия поджелудочной железы в цитологических мазках: исследовательская работа заключалась в определении морфометрических параметров биологических объектов и их преобразовании в количественную форму путем статистической и математической обработки; конечный продукт — экспертная система для дифференциальной цитологической диагностики рака и доброкачественного поражения поджелудочной железы. Дифференциальная диагностика осуществляется по величине диагностического индекса: для аденокарциномы 54,35–100 %, хронического панкреатита — 0–21,74 %.

Клинические испытания показали 100 % эффективность экспертной системы в диагностике протоковой аденокарциномы и хронического панкреатита на адекватном цитологическом материале и 71,43 % в случаях ограниченного материала с цитологическим заключением «подозрение на рак» на светооптическом уровне, что вносит существенный вклад в уточнение диагноза на дооперационном этапе. Общая эффективность системы на материале из 71 наблюдения составила 94,4 %.

Разработанная экспертная система является важным шагом к автоматизации процесса постановки морфологического диагноза.

Литература

1. Путов, Н. В. Рак поджелудочной железы / Н. В. Путов, Н. Н. Артемьева, Н. Ю. Коханенко. — СПб. : Питер, 2005. — 396 с.
2. Шапиро, Н. А. Цитологическая диагностика опухолей печени, желчного пузыря и поджелудочной железы / Н. А. Шапиро, Ю. К. Батороев, В. В. Дворниченко. — М. : Репроцентр, 2012. — 256 с.
3. Зегер, Г. Б. Терапевтическая дилемма при очаговых поражениях поджелудочной железы — воспалительные или опухолевые? // Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков : тез. докл. Российско-Германского симпозиума. — М., 2000. — С. 161–162.
4. Thyroid carcinoma diagnosis based on a set of karyometric parameters of follicular cells / V. Kirillov [et al] // *Cancer*. — 2001. — Vol. 92, № 7. — P. 1818–1827.
5. Гладышев, А. О. Экспертная система атипичности клеток в диагностике заболеваний щитовидной железы / А. О. Гладышев, О. А. Емельянова, В. А. Кириллов // *Здравоохранение*. — 2011. — № 4. — С. 56–60.
6. Kirillov, V. Technology of building an expert system based on a set of quantitative features of tumor cell nuclear for diagnosing breast cancer / V. Kirillov // *Diagn. Cytopathol.* — 2013. — Vol. 41, № 6. — P. 475–484.
7. Возможности экспертной системы в диагностике патологии поджелудочной железы по кариометрическим параметрам / В. А. Кириллов [и др.] // *Онкол. журн.* — 2018. — Т. 12., № 1. — С. 46–54.

CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC CARCINOMA BY THE EXPERT SYSTEM BASED ON A SET OF MORPHOMETRICAL PARAMETERS OF CELL AGGREGATES

Erokhina O. A.², Kurklinskaya G. A.¹, Gapanovich E. A.²

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology”, Minsk, Republic of Belarus*

The nature of the nodules in the pancreas, identified by various instrumental methods (ultrasound, CT, MRI), can be reliably verified using morphological diagnostics, one of whose is fine needle aspiration biopsy. Depending of morphological diagnosis (benign or malignant), dramatically changes the tactic of patients management (conservative or surgical therapy), the volume of interventions. At the same time, when studying smears there are objective difficulties. The current research proved the possibility of improving the accuracy the preoperative cytological diagnosis of pancreatic carcinoma using one of the modern methods of morphological analysis — morphometry with creating of the expert system.

Keywords: pancreas, morphometry, aggregates, cytological diagnosis, expert system.

Поступила 24.07.2018

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА КОМБИНАЦИИ АТИПИЧНОГО НПВС N-АЦЕТИЛ-L-ПРОЛИНА И МЕЛОКСИКАМА

Волчек А. В., Дубовик Б. В.

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

Реферат. В работе изучены анальгезирующие свойства комбинации мелоксикама и атипичного нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) N-ацетил-L-пролина при внутрижелудочном введении в тестах тепловой иммерсии хвоста и перитовисцеральной боли у мышей. Показан аддитивный характер взаимодействия соединений, характерный для агентов с различными фармакодинамическими механизмами действия. Установлено, что комбинаторное сочетание N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в массовом соотношении 40/1 и 20/1 демонстрирует сильный синергизм, позволяя снижать дозы компонентов в 4–20 раз. Результаты исследования являются экспериментальным обоснованием приемлемости практического использования синергичной комбинации ненаркотических анальгетиков N-ацетил-L-пролина и мелоксикама.

Ключевые слова: ацетилпролин, Гроцепрол, мелоксикам, НПВС, анальгезия, боль.

Введение. Создание эффективных и безопасных анальгетических средств на основе синергичных комбинаций, несомненно, является актуальной задачей фармакологии. Определенный интерес представляет потенциальная возможность полезного фармакодинамического взаимодействия нестероидных противовоспалительных средств ингибиторов циклооксигеназы (далее — ЦОГ) и анальгетиков с иным механизмом действия.

В настоящей работе представлены результаты исследования анальгетических свойств комбинации N-ацетил-L-пролина и малотоксичного НПВС длительного действия мелоксикама. N-ацетил-L-пролин (Гроцепрол[®], Республика Беларусь) — противовоспалительное и болеутоляющее лекарственное средство, обладающее сопоставимой с ненаркотическими анальгетиками эффективностью. По нашим данным, спектр фармакологической активности N-ацетил-L-пролина необычен для НПВС — ингибиторов ЦОГ и включает противовоспалительные [1], болеутоляющие свойства [2] при отсутствии гастротоксичности [3] и жаропонижающего действия [4]. В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании в рамках второй фазы клинических испытаний N-ацетил-L-пролин показал сравнимую с диклофенаком натрия эффективность у пациентов с деформирующим остеоартрозом (гонартроз, коксартроз) 2-й стадии (результаты не опубликованы). Гроцепрол[®] применяется в клинической практике для лечения слабого и умеренного болевого синдрома различного происхождения, а также в качестве вспомогательного болеутоляющего и противовоспалительного средства при артритах (рег. № 10/12/1830).

Материалы и методы. Исследование проведено в условиях экспериментальной лаборатории НИЧ БГМУ в соответствии с нормами биомедицинской этики и правилами гуманного обращения с животными с соблюдением требований Европейской конвенции 86/609 ЕЕС, регламентирующей изучение боли на живых организмах. Эксперименты выполнены на 160 нелинейных белых мышцах-самцах массой 22–30 г. Животные содержались в виварии при естественном световом дне и тепловом комфорте, свободном доступе к воде и корму. Контрольную и подопытные группы формировали из здоровых мышей методом рандомизации по массе тела в качестве ведущего признака.

Субстанция N-ацетил-L-пролина для исследований представлена Институтом физико-органической химии НАН Беларуси, мелоксикам приобретен в фирме Sigma Aldrich, производства Fluka, Швейцария. Препараты вводили интрагастрально жестким зондом в виде суспензий в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела животных. В качестве суспензионной среды использовали 1 % крахмальный гель, приготавливаемый непосредственно перед использованием. Контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя.

Для оценки болеутоляющих свойств использовали две экспериментальные модели — тест тепловой иммерсии хвоста и реакцию перитовисцеральной боли в тесте корчей, индуцированной внутрибрюшинным введением ирританта.

Тест тепловой иммерсии хвоста основан на спинальном флексорном рефлексе в ответ на погружение хвоста в горячую воду, при этом происходит активация полимодальных ноцицепторов и их афферентных волокон С- и Ад-типа, а также высокопороговых механорецепторов. Тест отличается стабильностью, информативностью и хорошей воспроизводимостью показателей, является щадящей по отношению к животному моделью исследования анальгезии, позволяя оценить изменения болевой чувствительности практически на пороговом уровне [5]. Для этого мышью помещали в узкий контейнер, ограничивающий движения животных. Хвост, вытянутый наружу, погружали до половины длины в горячую воду температуры 48 °С, поддерживаемой с точностью 0,1 °С. Болевую чувствительность оценивали по латентному периоду реакции

отдергивания хвоста в секундах. Критерием аналгетического действия считали удлинение латентного периода реакции в опытных группах в сравнении с эффектом плацебо.

Тест перитонвисцеральной боли уксуснокислых корчей основан на изменении чувствительности С-полимодалных ноцицепторов серозной оболочки брюшины в присутствии альгогена. Болевую реакцию корчей вызывали внутрибрюшинным введением 0,6 % водного раствора уксусной кислоты объемом 0,1 мл на 10 г массы тела животного. Учитывали суммарное количество корчей — непроизвольного сокращения абдоминальной мускулатуры, прогибания спины и вытягивания задних конечностей, наблюдаемых в течение 20 мин после введения альгогена. Анальгетический эффект оценивали по способности препаратов уменьшать количество корчей в сравнении с эффектом плацебо.

Субстанции вводили за 30–40 мин до проведения тестов в дозах, находящихся в диапазоне эффективных аналгетических для мышей — N-ацетил-L-пролин 100, 200, 400, 800 мг/кг, мелоксикам 0,3; 0,6; 1,25; 2,5; 5; 7,5; 12,5; 20 мг/кг. Исследованы комбинаторные сочетания мелоксикам/N-ацетил-L-пролин в соотношениях: $1/20$ — 2,5 + 50 мг/кг, 5 + 100 мг/кг и $1/40$ — 2,5 + 100 мг/кг, 5 + 200 мг/кг, что приблизительно соответствует соотношению аналгетической активности соединений.

Полученные данные обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических критериев вариативной статистики. Различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ фармакодинамического взаимодействия субстанций выполнен по методике T. Chou [6] посредством специально разработанного интерактивного алгоритма с использованием вычислительных возможностей компьютерной программы MS Excel. Методом регрессионного анализа определяли эффективные дозы (ED_{16} – ED_{84}) индивидуальных субстанций и их комбинаторного сочетания. Уравнение регрессии считали качественным при ошибке аппроксимации данных менее 15 %.

Индекс снижения дозы (далее — DRI) каждого компонента комбинации считали по формуле:

$$DRI = D_x / D(1), \quad (1)$$

где D_x — доза препарата, оказывающая эффект определенной силы при индивидуальном применении;
 D — доза препарата в комбинации, оказывающая аналогичный эффект.

Значение DRI показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в синергичной комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием компонента.

Результат взаимодействия мелоксикама и N-ацетил-L-пролина оценивали по значению комбинаторного индекса (CI), который рассчитывали по формуле:

$$CI = (1/DRI_1) + (1/DRI_2), \quad (2)$$

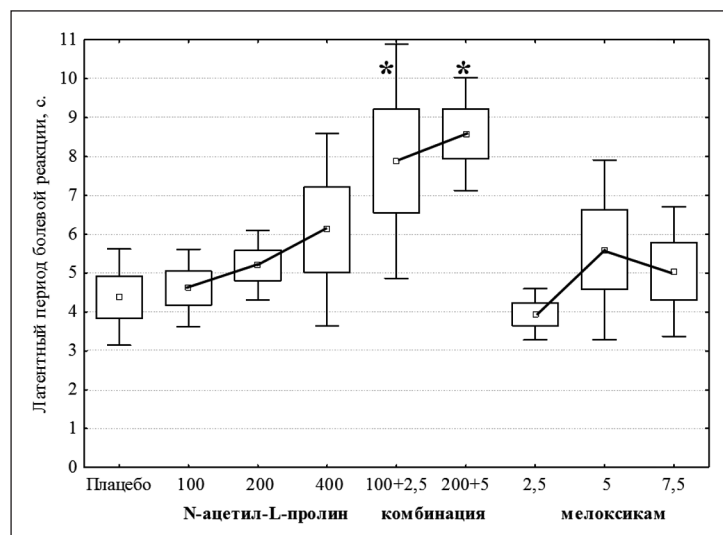
где DRI_1 и DRI_2 — индексы снижения дозы мелоксикама и N-ацетил-L-пролина соответственно при комбинированном применении.

Значения CI трактовали в соответствии со следующей шкалой [6]: $CI < 0,1$ — очень сильный синергизм; $CI = 0,1–0,3$ — сильный синергизм; $CI = 0,3–0,7$ — синергизм; $CI = 0,7–0,85$ — умеренный синергизм; $CI = 0,85–0,90$ — слабый синергизм; $CI = 0,90–1,0$ — аддитивный эффект.

Результаты представляли графически в виде рассчитанной путем регрессионного анализа зависимости доза-эффект индивидуальных субстанций и их комбинации; распределений CI — эффект и DRI — эффект.

Результаты и их обсуждение. Действие мелоксикама, N-ацетил-L-пролина и их комбинации на порог термоболовой чувствительности у мышей в тесте тепловой иммерсии хвоста представлено на рисунке 1.

Латентный период термоболовой реакции в ответ на погружение хвоста в горячую воду у животных контрольной группы составил $4,4 \pm 0,5$ с. N-ацетил-L-пролин в дозе 100 мг/кг не влиял на болевую чувствительность ($4,6 \pm 0,4$ с), а в дозах 200 и 400 мг/кг повышал порог болевой реакции, увеличивая латентный период отдергивания хвоста в 1,2 и 1,4 раза соответственно ($5,2 \pm 0,4$ и $6,1 \pm 1,1$ с). Регрессионный анализ показал дозозависимый характер изменения порога болевой чувствительности у мышей, получавших N-ацетил-L-пролин (рисунок 2), при приемлемом уровне ошибки аппроксимации данных (менее 15 %). Мелоксикам при индивидуальном применении в дозе 2,5 мг/кг не влиял на регистрируемый параметр ($3,9 \pm 0,3$ с), в дозах 5 и 7,5 мг/кг повышал латентный период реакции на боль в 1,3 и 1,2 раза соответственно ($5,6 \pm 1$ с и $5,0 \pm 0,7$ с).

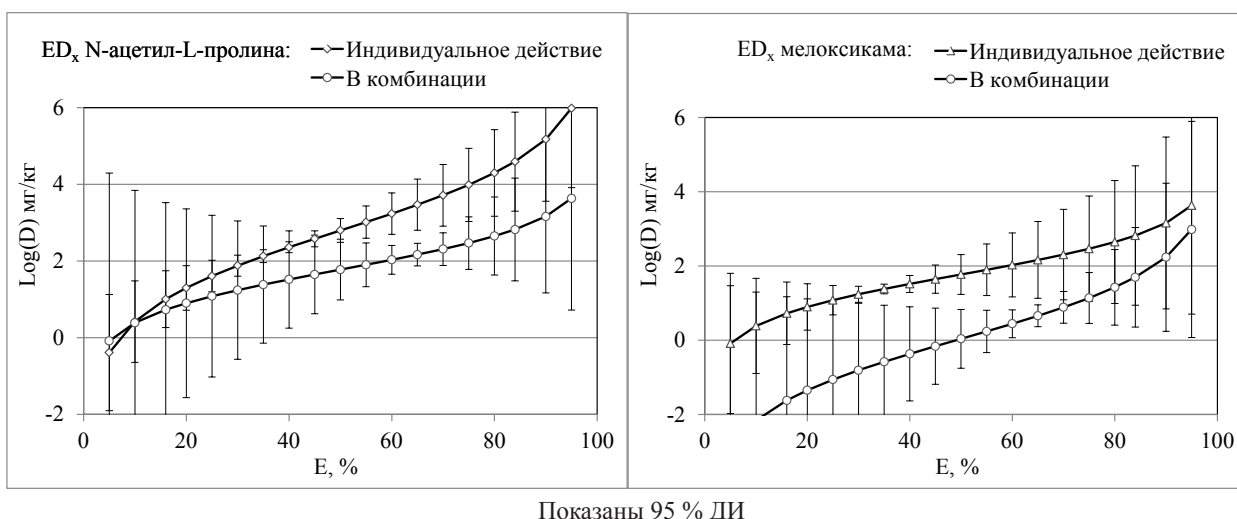


Среднее, стандартная ошибка, 95 % ДИ; n = 10.

* — $p < 0,05$ по критерию Ньюмена–Кейлса в сравнении с эффектами плацебо, N-ацетил-L-пролина (100; 200 мг/кг) и мелоксикама (2,5; 5 и 7,5 мг/кг), назначаемых индивидуально

Рисунок 1. — Влияние N-ацетил-L-пролина, мелоксикама и их комбинаций на латентный период болевой реакции в тесте тепловой иммерсии хвоста у мышей

Комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в массовом соотношении 40/1: 100 мг/кг N-ацетил-L-пролина + 2,5 мг/кг мелоксикама и 200 мг/кг N-ацетил-L-пролина + 5 мг/кг мелоксикама статистически достоверно в сравнении с группой контроля повышали латентный период болевой реакции мышей при погружении хвоста в горячую воду в 1,8 и 2,1 раза соответственно ($7,9 \pm 1,3$ и $8,6 \pm 0,6$ с). Результат действия комбинаций значительно превышал индивидуальные эффекты компонентов в аналогичных дозах ($p < 0,05$ по критерию Ньюмена–Кейлса). Кривые регрессии анальгетического эффекта доз N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в составе комбинаторного сочетания в соотношении 40:1, полученные путем аппроксимации данных, представлены на рисунке 2.

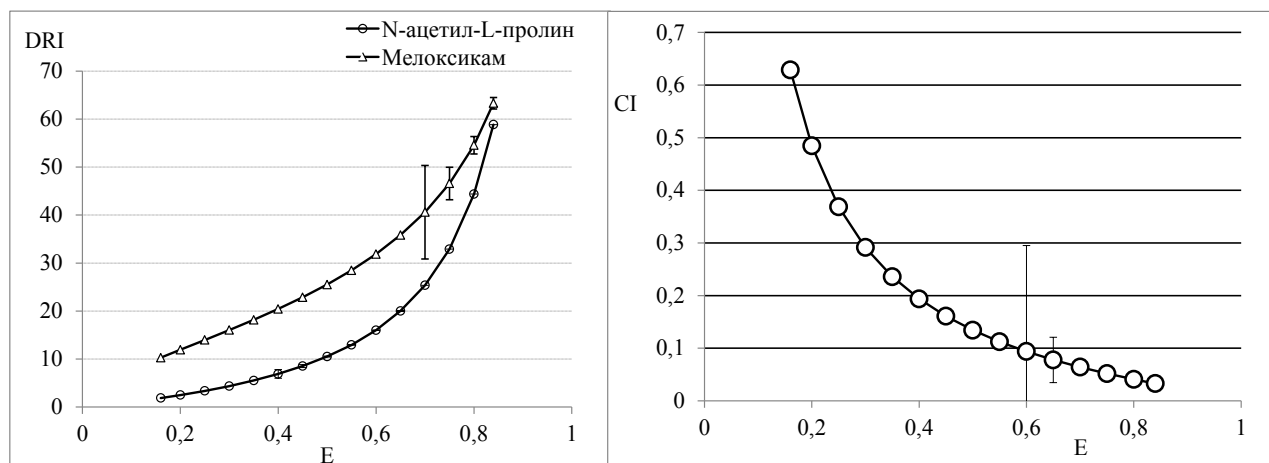


Показаны 95 % ДИ

Рисунок 2. — Кривые регрессии доза-анальгетический эффект при индивидуальном действии N-ацетил-L-пролина и мелоксикама и в составе комбинаторного сочетания в соотношении 40:1 в тесте тепловой иммерсии хвоста у мышей

Анализ результатов взаимодействия N-ацетил-L-пролина и мелоксикама по T.Chou показал, что в диапазоне ED_{16} - ED_{84} индекс снижения дозы (DRI) мелоксикама составил 10-63 (рисунок 3), а его ED_{50} в комбинации в 25,5 раза меньше, чем при индивидуальном применении. Среднеэффективная анальгетическая доза N-ацетил-L-пролина в комбинаторном сочетании с мелоксикамом может быть снижена примерно

в 10 раз по сравнению с индивидуальным действием препарата. В диапазоне эффективных доз ED₁₆-ED₈₄ DRI N-ацетил-L-пролина повышался от 1,88 до 58,8.



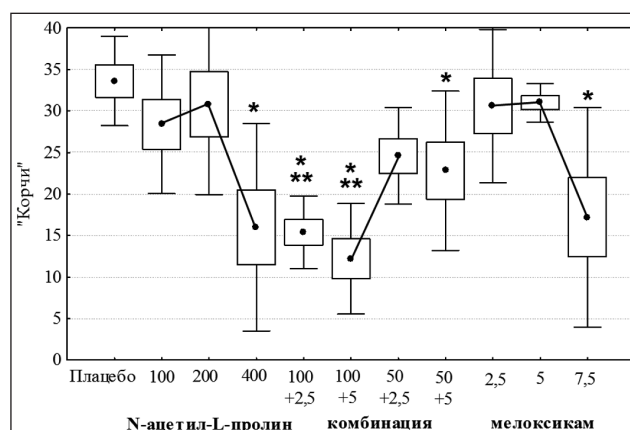
DRI показывает, во сколько раз может быть снижена доза каждого компонента в синергичной комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием препаратов. Обозначены 95 % ДИ

Рисунок 3. — Индекс снижения анальгетической дозы (DRI) и комбинаторный индекс (CI) N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в комбинации 40/1 в тесте тепловой иммерсии хвоста у мышей

Во всем диапазоне регрессионных кривых доза-эффект комбинация демонстрирует однонаправленный характер взаимодействия. Показатель CI сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 40/1 находится в диапазоне 0,63–0,03, что в соответствии с принципами комбинаторной фармакологии [6], может быть охарактеризовано как выраженный синергизм. Среднеэффективные дозы комбинации проявляют сильный синергизм (CI составляет 0,13).

Индивидуальное и комбинированное действие субстанций в тесте перитовисцеральной боли «уксуснокислые корчи» показано на рисунке 4. В исследовании изучен большой диапазон доз препаратов: N-ацетил-L-пролин — 100; 200; 400 и 800 мг/кг; мелоксикам — 0,3; 0,6; 1,25; 2,5; 5; 7,5; 12,5 и 20 мг/кг; с целью облегчения визуального восприятия графической информации, на рисунке 4 не представлены эффекты некоторых доз соединений. Путем аппроксимации данных составляли кривые регрессии доза-эффект N-ацетил-L-пролина и мелоксикама при индивидуальном действии и в составе комбинации (рисунок 5).

В контрольной группе мышей после внутрибрюшинного введения 0,6 % водного раствора уксусной кислоты в объеме 0,1 мл/10 г на протяжении 20 мин зарегистрировано в среднем 34,4±3,1 корчи. N-ацетил-L-пролин в дозах 100; 200; 400 и 800 мг/кг повышал порог болевой чувствительности животных, снижая количество корчей до 28,4±3,0; 30,8±3,9; 16,0±4,5; 1,4±1,4 соответственно.

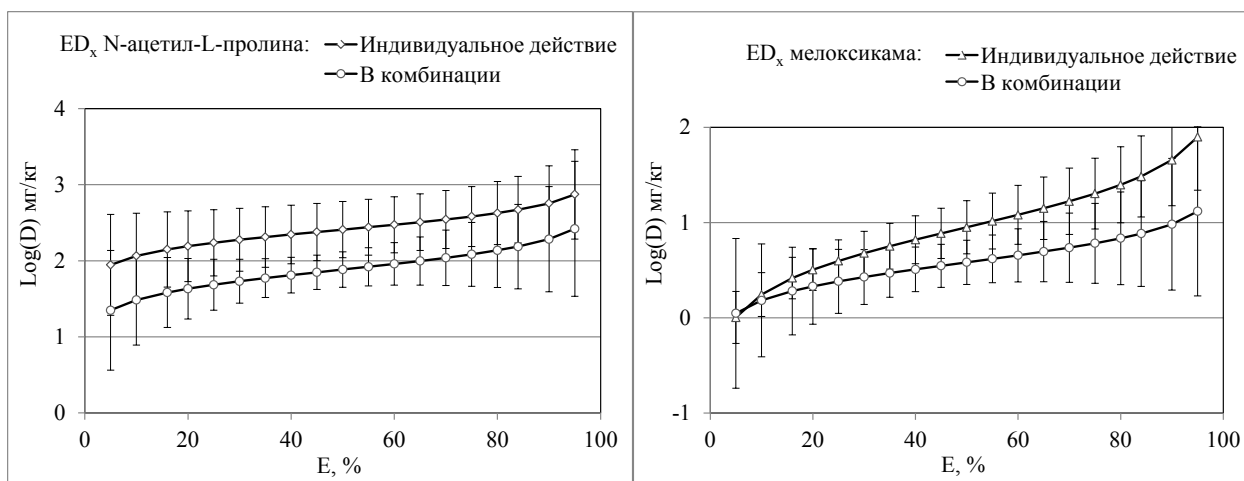


Среднее, стандартная ошибка, 95 % ДИ; n = 5.

* — $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса в сравнении с эффектом плацебо;

** — $< 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса в сравнении с индивидуальными эффектами N-ацетил-L-пролина в дозах 100 и 200 мг/кг и мелоксикама в дозах 2,5; 5 мг/кг

Рисунок 4. — Влияние N-ацетил-L-пролина, мелоксикама и их комбинаторного сочетания на количество корчей, вызванных внутрибрюшинным введением раствора уксусной кислоты у мышей



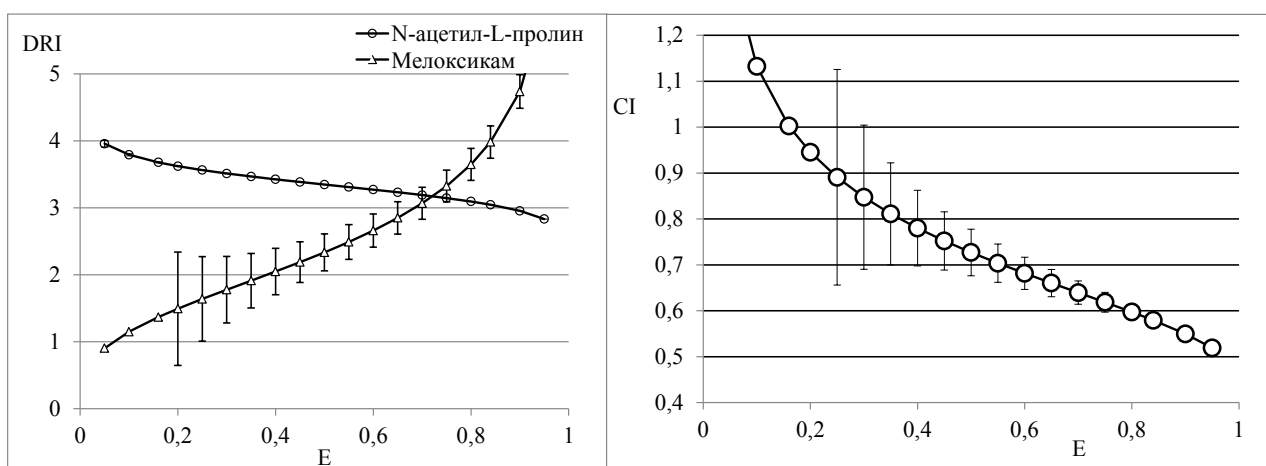
Показаны 95 % ДИ

Рисунок 5. — Кривые регрессии доза-анальгетический эффект при индивидуальном действии N-ацетил-L-пролина, мелоксикама и их комбинаторного сочетания в соотношении 20:1 в тесте уксуснокислых корчей у мышей

Эффект N-ацетил-L-пролина зависел от дозы, по уравнению регрессии (рисунок 5) составленному с точностью аппроксимации более 99,99 %, ED₅₀ составляет 257 мг/кг. Индивидуальное действие мелоксикама на порог болевой чувствительности у мышей также зависело от дозы: 5 мг/кг — 31,0±0,8; 7,5 мг/кг — 17,2±4,8; 12,5 мг/кг — 10,2±1,5 и 20 мг/кг — 7,6±2,2 корчей. Расчетный параметр ED₅₀ составил 9,0 мг/кг.

Комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама 100+2,5 и 100+5 (15,4±1,6 и 12,2±2,4 корчи соответственно) статистически значимо повышали порог болевой чувствительности у мышей по сравнению с эффектом плацебо и результатом действия аналогичных доз компонентов при индивидуальном применении. Сочетания 50 мг/кг N-ацетил-L-пролина с 2,5 и 5 мг/кг мелоксикама также проявили некоторое анальгетическое действие (24,6±2,1 и 22,8±3,5 корчи).

Математическое моделирование результатов совместного действия N-ацетил-L-пролина и мелоксикама показало, что благодаря аддитивному характеру взаимодействия компонентов комбинации доза N-ацетил-L-пролина в составе комбинаторного сочетания в 3–4 раза ниже дозы, вызывающей аналогичное индивидуальное действие (рисунок 6). В диапазоне ED₁₆-ED₈₄ параметр DRI для мелоксикама составил 1,4–4,0, а ED₅₀ препарата в комбинации в 2,3 раза меньше, чем при индивидуальном применении. Величина CI сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 20/1 была в диапазоне 0,94–0,58, что соответствует слабому и умеренному фармакологическому синергизму. Среднеэффективные дозы комбинации проявляют умеренный синергизм (CI — 0,73).



DRI показывает, во сколько раз может быть снижена доза каждого компонента в синергичной комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием препаратов.

Обозначены 95 % ДИ

Рисунок 6. — Индекс снижения анальгетической дозы (DRI) и комбинаторный индекс (CI) N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в комбинации 20/1 в тесте уксуснокислых корчей у мышей

Таким образом, результаты изучения анальгетических свойств комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в сочетаниях 20/1 и 40/1 показали аддитивный характер взаимодействия компонентов - препараты демонстрировали умеренный и сильный фармакологический синергизм.

Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными в серии исследований Н. А. Бизунок [7]. Автором показано, что мелоксикам, салициловая кислота и ацетилсалициловая кислота в диапазоне эффективных анальгетических и противовоспалительных концентраций оказывали умеренное стимулирующее действие на респираторный взрыв макрофагов, индуцированный зимозаном *in vitro*. N-ацетил-L-пролин в этих же условиях ингибировал продукцию супероксида, расчетная EC₅₀ составила 10⁻³ М, E_{max} — 72,6±5,9 %. Комбинация N-ацетил-L-пролина с мелоксикамом и N-ацетил-L-пролина с ацетилсалициловой кислотой в массовых соотношениях 10/1 полностью устранял стимулирующее действие обоих ингибиторов ЦОГ.

Полученные данные, с одной стороны, имеют ценность в качестве экспериментального обоснования приемлемости практического использования синергичной комбинации ненаркотических анальгетиков N-ацетил-L-пролина и мелоксикама. Другим важным результатом работы является анализ самого характера фармакологического взаимодействия атипичного НПВС N-ацетил-L-пролина и классического НПВС мелоксикама. «Нетипичность» N-ацетил-L-пролина как противовоспалительного средства заключается в уникальном спектре фармакологических свойств, в первую очередь, отсутствии у него жаропонижающего и гастропатического эффектов [3, 4]. Это позволило нам ранее высказать гипотезу о том, что механизм противовоспалительного и анальгетического действия N-ацетил-L-пролина не связан с ингибированием ЦОГ [4]. Данное предположение хорошо согласуется с результатами фармакологического взаимодействия N-ацетил-L-пролина с мелоксикамом на моделях болевой реакции. Подобный аддитивный характер сочетанного действия компонентов комбинации, проявляющийся фармакологическим синергизмом от умеренного до очень сильного, возможен только при одновременном выполнении ряда условий: когда агенты, в данном случае это N-ацетил-L-пролин и ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам, имеют разные фармакодинамические мишени, не перекрывающийся соединением-конкурентом каскад амплификации сигнала и единый результат действия. В настоящем исследовании на примере фармакологического взаимодействия N-ацетил-L-пролина с мелоксикамом убедительно показана различная природа анальгетических эффектов субстанций.

Заключение. Комбинация N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в сочетаниях 20:1 и 40:1 на моделях тепловой иммерсии хвоста и перитовисцеральной боли у мышей обладает значительной анальгетической активностью. Эффект композиции превышает индивидуальное действие аналогичных доз компонентов, показан синергичный характер фармакологического взаимодействия атипичного НПВС N-ацетил-L-пролина и мелоксикама.

Литература

1. Противовоспалительные свойства N-ацетил-L-пролина / А. В. Волчек [и др.] // Рецепт. — 2007. — № 5. — С. 25–34.
2. Волчек, А. В. Анальгетические свойства N-ацетил-L-пролина / А. В. Волчек, Д. И. Романовский, Б. В. Дубовик // Рецепт. — 2007. — № 6. — С. 33–38.
3. Оценка ulcerогенного потенциала Оцепрола — НПВС из класса производных пролина / А. В. Волчек [и др.] // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : Материалы междунар. конф. / Отв. ред. Е. Н. Смирнова. — Минск : БГУ, 2003. — С. 143–144.
4. Волчек, А. В. Влияние атипичного НПВС N-ацетил L-пролина на пирогеналовую лихорадку / А. В. Волчек, Б. В. Дубовик // Рецепт. — 2008. — № 2. — С. 49–54.
5. Le Bars, D. Animal models of nociception / D. Le Bars, M. Gozariu, S. W. Cadden // Pharmacol. Rev. — 2001. — Vol. 53, № 4. — P. 597–652.
6. Chou, T-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T-Ch. Chou // Pharmacol. Rev. — 2006. — Vol. 58, № 3. — P. 621–681.
7. Бизунок, Н. А. Фармакодинамические взаимодействия N-замещенных производных L-пролина и клеточных модуляторов разного типа действия на модели Fc-гамма-R-зависимого фагоцитоза / Н. А. Бизунок // Известия НАН Беларуси. — 2012. — № 2. — С. 53–62.

ANALGESIC PROPERTIES OF THE COMBINATION OF AN ATYPICAL NSAID N-ACETYL L-PROLINE AND MELOXICAM

Vauchok A. U., Dubovik B. V.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

We investigated analgesic properties of the combination of meloxicam and atypical NSAIDs N-acetyl-L-proline (Groceprol®) for intragastric administration in the tail immersion test and visceral pain in mice. Shown

that the compounds interact additionally; this is typical of agents with different pharmacodynamic mechanisms of action. Established that a combination of N-acetyl-L-proline and meloxicam in a weight ratio of 40:1 and 20:1 demonstrate strong synergism, allowing to reduce the dose of the components in 4–20 times as compared with the effect of the drugs individually. The results of the study are experimental justification for the use of analgesics synergistic combination of N-acetyl-L-proline and meloxicam.

Keywords: N-acetyl-L-proline, acetyl proline, Groceprol, NSAID, meloxicam, analgesic, pain.

Поступила 18.07.2018

АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 3,3-ДИМЕТИЛ-4-НИТРО-5-АРИЛЦИКЛОГЕКСАНОНОВ И НЕКОТОРЫХ ПРОДУКТОВ ИХ ТРАНСФОРМАЦИЙ

Ковганко Н. Н.¹, Ковганко В. Н.², Слабко И. Н.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Республика Беларусь

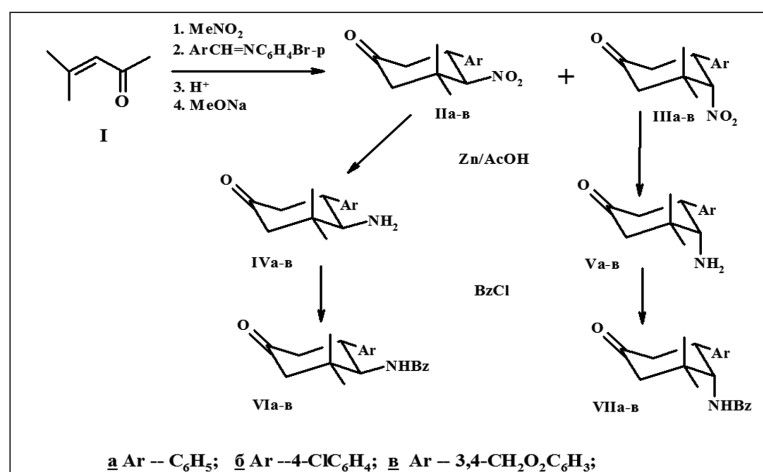
Реферат. Конденсацией аддукта окиси мезитила и нитрометана с различными азометинами и последующей циклизацией получены 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексаноны. Из синтезированных 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов в результате селективных реакций по нитро- и кетогруппе получены новые замещенные циклогексиламины. Установлено, что некоторые из полученных соединений превосходят по способности замедлять рост и развитие микобактерий используемые в настоящее время противотуберкулезные препараты.

Ключевые слова: 4-нитро-5-арилциклогексаноны, циклогексиламины, антимикобактериальная активность.

Введение. Ранее нами сообщалось о разработке удобного метода синтеза 4-замещенных-5-арилциклогексанонов [1-3]. На основе разработанного подхода, в частности, синтезированы 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексаноны [3]. Нами также проведен ряд химических трансформаций 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов с целью синтеза замещенных циклогексиламинов и поиска среди синтезированных соединений веществ, обладающих биологической активностью.

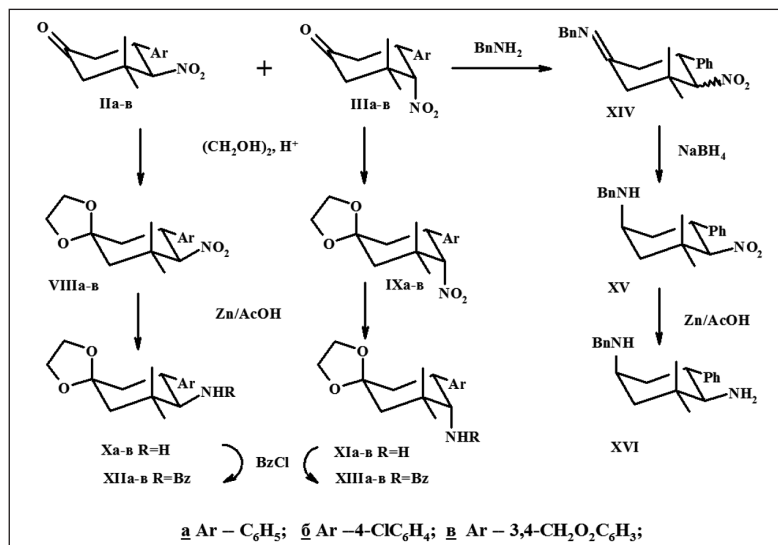
В развитие работ нашей исследовательской группы по синтезу новых микобактерицидов [4–6] представлялось перспективным изучить микобактерицидные свойства синтезированных ранее замещенных 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов и полученных на их основе циклогексиламинов. Полученная информация позволит рационально использовать разработанные синтетические подходы в направленном синтезе веществ, обладающих противотуберкулезной активностью.

Результаты и их обсуждение. Основными стадиями разработанного метода синтеза 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов являются конденсация окиси мезитила **I** с нитрометаном, реакция полученного аддукта с азометинами с образованием соответствующих β-аминокетонов, их кислотное дезаминирование до α, β-ненасыщенных кетонов и внутримолекулярная циклизация под действием метилата натрия. Нами установлено, что данный метод приводит к образованию соответствующих 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов в виде двух диастереомеров **II** и **III**, различающихся взаимной ориентацией нитрогруппы и арильного заместителя [3].



Нами разработано несколько вариантов превращения соединений **IIa-в** и **IIIa-в** в соответствующие циклогексиламины. Один из них заключается в прямом восстановлении этих веществ цинком в уксусной кислоте. При этом восстановлению подвергались индивидуальные изомеры **IIa** и **IIIa**, полученные дробной кристаллизацией синтезированной ранее смеси [3]. Образовавшиеся при восстановлении амины **IVa** и **Va** далее без выделения взаимодействием с бензоилхлоридом по Шоттен–Бауману превращены в бензамидные производные **VIa** и **VIIa**. При этом нами обнаружена стереоселективность протекания процесса восстановления. Так, из нитрокетона **IIa** с экваториальной нитрогруппой получен бензамид **VIa** с экваториальным расположением аминобензоильной группы, а из нитрокетона **IIIa** с аксиальной нитрогруппой — бензамид **VIIa** с аксиальной ориентацией аминобензоильной группы в циклогексаноновом цикле.

Аналогичным образом восстановление смесей изомеров **IIa-в** и **IIIa-в** и их дальнейшее бензоилирование по Шоттен-Бауману привело к получению смесей изомерных бензамидов **VIa-в** и **VIIa-в**. При этом, судя по спектрам ПМР, содержание индивидуальных соединений **VIa-в** и **VIIa-в** в смеси соответствовало содержанию нитрокетонов **IIa-в** и **IIIa-в** в исходной смеси.



Строение синтезированных бензамидов **VIa-в** и **VIIa-в** подтверждено с помощью ИК и ПМР спектров. Так в ИК-спектрах этих соединений наблюдаются полосы валентных колебаний связи N-H при 3440-3450 см⁻¹, полосы «амид I» и «амид II» при 1650-1660 см⁻¹ и 1495-1505 см⁻¹ соответственно и полосы валентных колебаний карбонильной группы при 1710 см⁻¹. В спектрах ПМР бензамидов **VIa-в** сигналы протонов 1-СН и 6-СН проявляются соответственно в виде дублета дублета с константами спин-спинового взаимодействия J₁ 10 Гц и J₂ 12 Гц и дублета триплета с константами J₁ 6 Гц и J₂ 12 Гц. Такая мультиплетность и значения констант спин-спинового взаимодействия свидетельствует о *транс*-диаксиальном расположении этих протонов и, следовательно, о *транс*-диэкваториальном расположении бензоиламиногруппы и арильного заместителя. Протонам 1-СН и 6-СН в спектрах ПМР бензамидов **VIIa-в** соответствуют сигналы в виде дублета дублета с константами спин-спинового взаимодействия J₁ 4 Гц и J₂ 10 Гц и триплета дублета с константами J₁ 4 Гц и J₂ 13.5 Гц. Величина константы спин-спинового взаимодействия J 4 Гц для протона 1-СН подтверждает его экваториальное расположение, что соответствует аксиальной ориентации бензоиламиногруппы.

Судя по данным ТСХ, при восстановлении нитрокетонов **IIa-в** и **IIIa-в** кроме бензамидов **VIa-в** и **VIIa-в** образуются побочные продукты. Их образование, вероятнее всего, обусловлено превращениями карбонильной группы соединений **IIa-в** и **IIIa-в** в условиях реакции, что приводит к снижению выходов бензамидов **VIa-в** и **VIIa-в**. Поэтому во втором варианте получения замещенных циклогексиламинов нами вначале осуществлена защита кетогруппы в соединениях **IIa** и **IIIa** под действием этиленгликоля в присутствии *p*-толуолсульфокислоты с образованием соответствующих диоксалановых производных **VIIIa** и **IXa**. Дальнейшее восстановление соединений **VIIIa** и **IXa** цинком в уксусной кислоте привело к получению индивидуальных аминов **Xa** и **XIa** соответственно. При этом наблюдалась та же стереоселективность процесса восстановления, как и в случае кетонов.

В спектре ПМР соединения **XIa** протону 8-СН соответствует дублет с константой спин-спинового взаимодействия J 2.8 Гц. Это свидетельствует об экваториальной ориентации этого протона и, следовательно, об аксиальной ориентации аминогруппы.

Реакцией смесей нитрокетонов **IIa–в** и **IIIa–в** с этиленгликолем в присутствии *p*-толуолсульфокислоты получены смеси соответствующих диоксалановых производных **VIIIa–в** и **IXa–в**. Их дальнейшее восстановление цинком в уксусной кислоте привело к образованию смесей циклогексиламинов **Xa–в** и **XIa–в**. Эти соединения были выделены и охарактеризованы спектрально либо в индивидуальном виде (**Xб–XIб**), либо в виде бензамидных производных **XIIa, в** и **XIIIa, в**, полученных обработкой бензоилхлоридом по Шоттен-Бауману соответствующих аминов **Xa,в** и **XIa,в**. ИК и ПМР спектры бензамидов **XIIa, в** и **XIIIa, в** незначительно отличаются от спектров бензамидов **VIa–в** и **VIIa–в**.

Нами установлено, что из соединений **IIa** и **IIIa** также возможен синтез замещенных циклогексил-1,4-диаминов. При этом для синтеза можно использовать смесь этих изомеров без их предварительного разделения. Так реакцией смеси нитрокетонов **IIa** и **IIIa** с бензиламином в присутствии сульфата магния и карбоната калия в качестве водусвязывающих средств получен азометин **XIV**. Далее это соединение без выделения восстановили боргидридом натрия, что привело к 1-амино-4-нитрозамещенному циклогексану **XV** в виде единственного изомера. Последующим восстановлением соединения **XV** цинком в уксусной кислоте получен целевой 1,4-диамин **XVI**. Следует отметить, что протону 4-СН в спектре ПМР аминокитроциклогексана **XV** соответствует дублет с константой спин-спинового взаимодействия J 12 Гц, что подтверждает его аксиальную ориентацию и экваториальную ориентацию нитрогруппы. Отсутствие аксиально ориентированной нитрогруппы в продукте восстановления боргидридом натрия свидетельствует об изомеризации в более устойчивый изомер в процессе синтеза через образование *аци*-формы нитрогруппы. Сигнал протона 1-СН в спектре ПМР соединения **XV** проявляется в виде мультиплета с полушириной $W/2$ 9 Гц. Такая величина полуширины сигнала свидетельствуют об экваториальной ориентации этого протона и, следовательно, об аксиальной ориентации бензиламиногруппы. Это соответствует атаке боргидридом связи С=N в соединении **XIV** из экваториальной области. Атака из аксиальной области, вероятнее всего, затруднена из-за наличия в молекуле *гем*-диметильной группировки.

Изучение антимикобактериальной активности некоторых из синтезированных соединений проводили на штамме *Micobacterium terrae*. Данный штамм является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [4–6]. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальных ингибирующих концентраций (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В параллельных экспериментах в качестве эталона использовали пипразинамид, который обладает микобактерицидным действием и используется для лечения туберкулеза [4–6].

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК*, мкг/мл	Соединение	МИК*, мкг/мл	Соединение	МИК*, мкг/мл
IIa	200	XV	100	XIIв	200
IIIa	200	XV·HCl	100	VIIa	100
IIв	200	IXa	200	VIIв	200
IIIв	>200	XVI	100	IXв	>200

* — в качестве эталона использован пипразинамид (МИК 200 мкг/мл).

Экспериментальная часть. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. ИК-спектры получены на спектрофотометре Specord 75 IR в растворе хлороформа. Спектры ПМР растворов в дейтерохлороформе и дейтерометиленхлориде записаны на ЯМР спектрометрах Bruker AC-200 и Bruker Avance 400 с рабочими частотами 200 и 400 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластинок Silufol UV-254 фирмы Kavalier и Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck.

Общая методика получения этиленкетальных производных нитроциклогексанонов VIII–IX. К раствору 12 ммоль соответствующего нитрокетона (соединения **IIa** и **IIIa** вводили в реакцию в виде индивидуальных изомеров, полученных дробной кристаллизацией из их смеси, синтезированной по методике [1], остальные соединения использованы в виде смесей изомеров **IIб–IIIб** или **IIв–IIIв** без их предварительного разделения) и 1,5 ммоль моногидрата *n*-толуолсульфокислоты в 25 мл толуола добавили 4,3 л (77 ммоль) этиленгликоля. Реакционную смесь кипятили с водоотделителем Дина-Старк 2 ч, затем охладили и последовательно промыли 25 мл воды, 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и снова 25 мл воды. После сушки сульфатом магния толуол отогнали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из 2-пропанола или смеси толуол-гексан. По данной методике получены:

7,7-диметил-8ε-нитро-9-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан VIIIa. Выход 88 %. Т.пл. 148–149 °С (толуол-гексан). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 3095, 3070, 3035, 3010 (С-Н аром.); 2965, 2890 (С-Н алк.); 1545, 1370 (NO₂); 1490, 1600 (С = С аром.); 1095 (С-О). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): Для: 1,03 (3H, c), 1,12 (3H, c) {7,7-(CH₃)₂}; 1,63–1,79 (3H, м, 6-CH₂, акс. прот. 10-CH₂); 1,90 (1H, ддд, J₁ 1.5 Гц, J₂ 4 Гц, J₃ 14 Гц, экватор. прот. 10-CH₂); 3,54 (1H, дт, J₁ 4 Гц, J₂ 12 Гц, 9-CH-Ph); 3,71–3,95 (4H, м, -O-CH₂CH₂-O-); 4,55 (1H, д, J 12 Гц, 8-CH-NO₂); 6,97–7,27 (5H, м, аром. прот.).

7,7-диметил-8-нитро-9-(4-хлорфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (смесь изомеров VIIIb и IXb, 5:2). Выход 80 %. Т.пл. 166–168 °С (толуол-гексан). ИК спектр (CHCl₃, см⁻¹): 3020, 3045 (С-Н аром.); 2970, 2895 (С-Н алк.); 1540, 1370 (NO₂); 1490, 1595 (С = С аром.); 1100 (С-О). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.). Для VIIIb: 1,03 (3H, c), 1,11 (3H, c) {7,7-(CH₃)₂}; 1,57–1,77 (3H, м, 6-CH₂, акс. прот. 10-CH₂); 1,87 (1H, ддд, J₁ 2 Гц, J₂ 4 Гц, J₃ 13,5 Гц, экватор. прот. 10-CH₂); 3,53 (1H, дт, J₁ 4 Гц, J₂ 12 Гц, 9-CH-Ar); 3,71–3,96 (4H, м, -O-CH₂CH₂-O-); 4,47 (1H, д, J 12 Гц, 8-CH-NO₂); 7,07 (2H, д, J 8 Гц аром. прот.); 7,15 (2H, д, J 8 Гц аром. прот.). Для IXb: 0,91 (3H, c), 1,22 (3H, c) {7,7-(CH₃)₂}; 1,45 (1H, дд, J₁ 1,5 Гц, J₂ 14 Гц, экватор. прот. 6-CH₂); 1,57–1,77 (1H, м, экватор. прот. 10-CH₂); 2,11 (1H, д, J 14 Гц, акс. прот. 6-CH₂); 2,63 (1H, т, J 13,5 Гц, акс. прот. 10-CH₂); 3,45 (1H, тд, J₁ 4 Гц, J₂ 13,5 Гц, 9-CH-Ar); 3,71–3,96 (4H, м, -O-CH₂CH₂-O-); 4,38 (1H, д, J 4 Гц, 8-CH-NO₂); 7,00 (2H, д, J 8 Гц аром. прот.); 7,19 (2H, д, J 8 Гц аром. прот.).

7,7-диметил-8-нитро-9-(3,4-метилendioксифенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (смесь изомеров VIIIв и IXв, 4:1). Выход 91 %. Т.пл. 157–160 °С (толуол-циклогексан). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 3030, 3010 (С-Н аром.); 2970, 2890 (С-Н алк.); 2780 (ν С-Н для О-CH₂-О); 1545, 1375 (NO₂); 1500, 1605 (С = С аром.); 1040, 1100 (С-О). Спектр ПМР (200)(CDCl₃, δ, м.д.). Для VIIIв: 1,02 (3H, c), 1,11 (3H, c) {7,7-(CH₃)₂}; 1,53–1,79 (3H, м, 6-CH₂, акс. прот. 10-CH₂); 1,87 (1H, ддд, J₁ 1,5 Гц, J₂ 4 Гц, J₃ 14 Гц, экватор. прот. 10-CH₂); 3,45 (1H, дт, J₁ 4 Гц, J₂ 12 Гц, 9-CH-Ar); 3,68–3,95 (4H, м, -O-CH₂CH₂-O-); 4,44 (1H, д, J 12 Гц, 8-CH-NO₂); 5,80 (2H, c, -O-CH₂-O-); 6,47–6,67 (3H, м, аром. прот.). Для IXв: 0,91 (3H, c), 1,20 (3H, c) {7,7-(CH₃)₂}; 1,42 (1H, дд, J₁ 1,5 Гц, J₂ 14 Гц, экватор. прот. 6-CH₂); 1,53–1,79 (1H, м, экватор. прот. 10-CH₂); 2,11 (1H, д, J 14 Гц, акс. прот. 6-CH₂); 2,58 (1H, т, J 14 Гц, акс. прот. 10-CH₂); 3,37 (1H, тд, J₁ 4 Гц, J₂ 14 Гц 9-CH-Ar); 3,68–3,95 (4H, м, -O-CH₂CH₂-O-); 4,37 (1H, д, J 4 Гц, 8-CH-NO₂); 5,82 (2H, c, -O-CH₂-O-); 6,47–6,67 (3H, м, аром. прот.).

7,7-диметил-8α-нитро-9-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан IXa. Выход 70 %. Т.пл. 144 °С (2-пропанол). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 3095, 3070, 3030, 3015 (С-Н аром.); 2975, 2930, 2890 (С-Н алк.); 1545, 1370 (NO₂); 1590, 1485 (С = С аром.), 1100 (С-О). Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.). 0,92 (3H, c), 1,23 (3H, c) {7,7-(CH₃)₂}; 1,45 (1H, дд, J₁ 2 Гц, J₂ 14 Гц, экватор. прот. 6-CH₂); 1,73 (1H, ддд, J₁ 2 Гц, J₂ 4 Гц, J₃ 13,5 Гц, экватор. прот. 10-CH₂); 2,14 (1H, д, J 14 Гц, акс. прот. 6-CH₂); 2,67 (1H, дд, J₁ 13,5 Гц, J₂ 14 Гц, акс. прот. 10-CH₂); 3,45 (1H, тд, J₁ 4 Гц, J₂ 14 Гц 9-CH-Ph); 3,78–3,97 (4H, м, -O-CH₂CH₂-O-); 4,41 (1H, д, J 4 Гц, 8-CH-NO₂); 7,01–7,10 (2H, м, аром. прот.), 7,13–7,27 (3H, м, аром. прот.).

N-бензил-3,3-диметил-4-нитро-5-фенил-1-циклогексанамина XV. В 20 мл толуола растворили 2,0 г (8,1 ммоль) смеси циклогексанонов IIa и IIIa и 1,3 мл (12 ммоль) бензиламина. Через 20 мин к полученному раствору прибавили для связывания воды сульфат магния и карбонат калия. Реакционную смесь выдерживали двое суток при 4 °С, после чего осушитель отделили, а толуол отогнали при пониженном давлении. К остатку добавили раствор 0,5 г (13 ммоль) боргидрида натрия в 10 мл этанола. После 35 мин выдерживания при 20 °С к реакционной смеси прибавили 2 мл концентрированной соляной кислоты и 10 мл воды. Выпавшие кристаллы гидрохлорида амина отфильтровали, последовательно промыли разбавленной (1:2) соляной кислотой, водным 2-пропанолом и водой. Получено 1,86 г гидрохлорида амина XV. Выход 62 %. Т.пл. 192–196 °С (разл.). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 1540, 1355 (NO₂); 2500–2850 (R₂NH⁺); 1575 (NH деформ.). После подщелачивания водным раствором аммиака, экстракции толуолом и кристаллизации из смеси диэтиловый эфир-гексан получен аналитический образец амина XV. Т. пл. 83–83,5 °С (эфир-гексан). ИК-спектр (CHCl₃, см⁻¹): 1545, 1370 (NO₂); 1600, 1490 (С = С аром.), 3300–3400 (N-H, сл.). Спектр ПМР (CD₂Cl₂, δ, м.д.). 1,11 (3H, c), 1,42 (3H, c) {3,3-(CH₃)₂}, 1,36 (1H, ушир.с., NH), 1,58–2,04 (4H, м, 2-CH₂, 6-CH₂), 3,11 (1H, м, 1-CH, W_{1/2} 9 Гц), 3,78 (2H, д, J 8.5 Гц, N-CH₂-Ph), 3,74–3,92 (1H, м, 5-CH-Ph, W_{1/2} 23 Гц), 4,69 (1H, д, J 12 Гц, 4-CH-NO₂), 7,16–7,42 (10H, м, аром. H).

Общая методика восстановления нитросоединений VIII–IX. Получение аминов X–XI и XVI. К нагретому до 40 °С раствору 1 ммоль соответствующего нитросоединения VIII–IX (соединения VIIIa и IXb вводились в реакцию в виде индивидуальных изомеров, остальные соединения использованы в виде соответствующих смесей VIIIb–IXb и VIIIв–IXв без предварительного разделения) или XV в 20 мл уксусной кислоты прибавили при перемешивании 1,0 г цинковой пыли. Реакционную смесь нагрели до 70 °С. Перемешивание продолжали 1,5 ч при 60–70 °С, после чего нагрев прекратили и перемешивали еще 1 ч. Избыток цинка и ацетат цинка отфильтровали, промыли на фильтре 20 мл уксусной кислоты. Затем удалили большую часть уксусной кислоты при пониженном давлении, а к оставшемуся раствору прибавили 10 мл метилхлорида и 15 мл 20 %-го раствора гидроксида натрия. Органический слой отделили, водный

дополнительно экстрагировали 10 мл метилхлорида. Объединенные органические экстракты промыли 20 мл воды. После осушки сульфатом магния растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из смеси диэтиловый эфир-гексан или толуол-гексан. По данной методике получены:

7,7-диметил-8-амино-9-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан XIa. Выход 74 %. Т.пл. 96–97 °С (эфир-гексан). ИК-спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3380 (N-H валент.), 1600 (N-H деформ.); 3095, 3070, 3040, 3020 (C-H аром.); 2965, 2890 (C-H алк.); 1500, (C = C аром.); 1100 (C-O). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,90–0,97 (2H, м, NH_2); 0,99 (3H, с), 1,26 (3H, с) {7,7-(CH_3)₂}; 1,41 (1H, дд, J_1 14 Гц, J_2 1,6 Гц), 1,90 (1H, д, J 14 Гц) {6- CH_2 }; 1,62 (1H, тд, J_1 2,8 Гц, J_2 12,8 Гц, экватор. прот. 10- CH_2), 2,32 (1H, дд, J_1 12,8 Гц, J_2 14 Гц, акс. прот. 10- CH_2), 2,73 (1H, д, J 2,8 Гц, 8- CH-NH_2), 3,41 (1H, тд, J_1 2,8 Гц, J_2 14 Гц 9- CH-Ph), 3,93–4,04 (4H, м, -O- CH_2CH_2 -O-), 7,20–7,25 (3H, м, аром. H), 7,33–7,36 (2H, м, аром. H).

4-(N-бензил)-2,2-диметил-6-фенил-1,4-циклогександиамин XVI. Выход 99 %. Т.пл. 95 °С (толуол-гексан). ИК-спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3100, 3075, 3025 (C-H аром.); 2970, 2940 (C-H алк.); 2400–3500 (ν N-H), 1700 (δ N-H); 1500 (C=C аром.). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,91 (3H, с), 1,18 (3H, с) {2,2-(CH_3)₂}; 1,48 (1H, дд, J_1 4 Гц, J_2 15 Гц, экватор. прот. 5- CH_2); 1,60–1,91 (3H, м, 3- CH_2 , акс. прот. 5- CH_2); 2,78 (1H, д, J 10 Гц, 1- CH); 2,95–3,14 (2H, м, 4- CH , 6- CH); 3,72 (2H, с, CH_2 -Ph); 4,55 (3H, уш. с, N-H); 7,01–7,35 (10H, м, аром. прот.).

Общая методика получения бензамидных производных VI-VII, XII-XIII. Нитросоединения II-III, VIII-IX (соединения Па, Ша, VIIa и IXa использовали в виде индивидуальных изомеров; соединения Пa-Ша, Пб-Шб, Пв-Шв, VIIIa-IXa, VIIIb-IXb — в виде соответствующих изомерных смесей) по описанной выше методике восстановили цинковой пылью в уксусной кислоте. После отгонки из реакционной смеси уксусной кислоты при пониженном давлении к остатку при перемешивании прибавили 25 мл толуола, 10 мл 20 %-го раствора гидроксида натрия и 1,1 ммоль бензоилхлорида. Перемешивали 2 ч при 20 °С, затем водный слой отделили, органический промыли водой (4x15 мл). После осушки сульфатом магния растворитель отогнали при пониженном давлении. Полученный бензамид кристаллизовали из смеси толуол-гексан. В результате реакции получены:

2,2-диметил-6-фенил-1e-фенилкарбоксамидоциклогексан-4-он VIa. Выход 38,5 %. Т.пл. 204–206 °С (разл.) (2-пропанол-гексан). ИК спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3440 (ν N-H); 3080, 3065, 3030, 3005 (C-H аром.); 2960, 2930, 2890, 2870 (C-H алк.); 1650 (ν C=O, полоса амид I), 1495 (δ N-H, полоса амид II), 1700 (C=O). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,91 (3H, с), 1,09 (3H, с) {2,2-(CH_3)₂}; 2,22 (1H, дд, J_1 2 Гц, J_2 13,5 Гц, экватор. прот. 3- CH_2), 2,47–2,71 (3H, м, акс. прот. 3- CH_2 , 5- CH_2); 3,03 (1H, дт, J_1 6 Гц, J_2 12 Гц, 6- CH-Ph); 4,75 (1H, дд, J_1 10 Гц, J_2 12 Гц, 1- CH); 5,53 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 7,03–7,39 (10H, м, аром. прот.).

2,2-диметил-6-(4-хлорфенил)-1a,e-фенилкарбоксамидоциклогексан-4-он VIб-VIIб (смесь изомеров, 1:1). Выход 74 %. Т.пл. 215–217 °С (толуол-гексан). ИК спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3450 (ν N-H); 3070, 3030, 3020 (C-H аром.); 2970, 2940, 2880 (C-H алк.); 1660 (C=O, полоса амид I), 1505 (N-H, полоса амид II); 1710 (C=O); 1480, 1490, 1600 (C=C аром.). Спектр ПМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): для *транс*-изомера VIб: 1,00 (3H, с), 1,17 (3H, с) {2,2-(CH_3)₂}; 2,32 (1H, дд, J_1 2,5 Гц, J_2 14 Гц, экватор. протон 3- CH_2), 2,52–2,77 (3H, м, 5- CH_2 , аксиал. протон 3- CH_2); 3,11 (1H, дт, J_1 5,3 Гц, J_2 12 Гц, 6- CH), 4,84 (1H, дд, J_1 10 Гц, J_2 12 Гц, 1- CH); 5,70 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 7,15 (2H, д, J 8,5 Гц), 7,20–7,51 (7H, м) {аром. протоны}; для *цис*-изомера VIIб: 1,12 (3H, с), 1,23 (3H, с) {2,2-(CH_3)₂}; 2,22 (1H, тд, J_1 1,2 Гц, J_2 14,4 Гц, экватор. протон 3- CH_2), 2,45 (1H, д, J 14,4 Гц, акс. протон 3- CH_2); 2,52–2,77 (2H, м, 5- CH_2); 3,71 (1H, тд, J_1 4 Гц, J_2 14 Гц 6- CH); 4,56 (1H, дд, J_1 4 Гц, J_2 10 Гц, 1- CH); 6,26 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 7,20–7,51 (9H, м, аром. протоны).

9-фенил-7,7-диметил-8a,e-фенилкарбоксамидо-1,4-диоксаспиро[4.5]декан XIIa-XIIIa (смесь изомеров 3:2). Выход 74 %. Т.пл. 195 °С (толуол-гексан). ИК спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3455 (ν N-H); 3095, 3070, 3040, 3020 (C-H аром.); 2970, 2940, 2890 (C-H алк.); 1660 (ν C=O, полоса амид I), 1505 (δ N-H, полоса амид II); 1485, 1600 (C=C аром.); 1100 (C-O). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.). Для XIIa: 1,15 (3H, с), 1,39 (3H, с) {7,7-(CH_3)₂}; 1,75 (1H, дд, J_1 3 Гц, J_2 14 Гц, экватор. прот. 6- CH_2), 1,82–2,10 (3H, м, акс. прот. 6- CH_2 , 10- CH_2); 3,06 (1H, дт, J_1 5 Гц, J_2 12,5 Гц, 9- CH-Ar), 3,78–4,13 (4H, м, -O- CH_2CH_2 -O-); 4,38 (1H, дд, J_1 10 Гц, J_2 12,5 Гц, 8- CH); 5,65 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 7,05–7,53 (10H, м, аром. прот.). Для XIIIa: 1,01 (3H, с), 1,07 (3H, с) {7,7-(CH_3)₂}; 1,82–2,10 (4H, м, 6- CH_2 , 10- CH_2); 3,63 (1H, ддд, J_1 3 Гц, J_2 6 Гц, J_3 15 Гц, 9- CH-Ph); 3,78–4,13 (4H, м, -O- CH_2CH_2 -O-); 4,33 (1H, дд, J_1 3 Гц, J_2 10,5 Гц, 8- CH); 6,08 (1H, уш. д, J 10,5 Гц, N-H); 7,05–7,53 (10H, м, аром. прот.).

7,7-диметил-9-(3,4-метилendioксифенил)-8a,e-фенилкарбоксамидо-1,4-диоксаспиро[4.5]декан XIIIb. Выход 67 %. Т. пл. 200–203 °С (толуол-гексан). ИК спектр (CHCl_3 , cm^{-1}): 3450 (ν N-H); 3070, 3040, 3030, 3020 (C-H аром.); 2970, 2935, 2895 (C-H алк.); 2780 (ν C-H для O- CH_2 -O); 1660 (ν C=O, полоса амид I), 1510 (δ N-H, полоса амид II); 1485, 1600 (C=C аром.); 1105, 1095, 1040, (C-O). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,06 (3H, с), 1,13 (3H, с) {7,7-(CH_3)₂}; 1,75 (1H, дд, J_1 3 Гц, J_2 15 Гц, экватор. прот. 6- CH_2), 1,85 (1H,

д, J 15 Гц, акс. прот. 6-CH₂); 1,87 (1H, т, J 13 Гц, акс. прот. 10-CH₂), 1,97 (1H, тд, J₁ 3 Гц, J₂ 13 Гц, экватор. прот. 10-CH₂); 2,97 (1H, дт, J₁ 3 Гц, J₂ 12 Гц, 9-CH-Ar), 3,84–3,95 (2H, м), 3,97–4,04 (2H, м) {-O-CH₂CH₂-O-}; 4,28 (1H, дд, J₁ 10 Гц, J₂ 12 Гц, 8-CH); 5,59 (1H, уш. д, J 10 Гц, N-H); 5,846 (1H, д, J 1,5 Гц), 5,854 (1H, д, J 1,5 Гц) {-O-CH₂-O-}; 6,67 (1H, д, J 8 Гц), 6,72 (1H, дд, J₁ 1,5 Гц, J₂ 8 Гц), 6,78 (1H, д, J 1,5 Гц) {аром. прот. 9-Ar}; 7,29–7,35 (2H, м), 7,38–7,44 (3H, м) (аром. прот. Ph).

Для изучения антимикобактериальных свойств полученных соединений по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбрука 7H9 с глицерином (Middlebrook 7H9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мг/л). Далее во все анализируемые растворы высевали культуру микобактерий. Для холостых контрольных опытов использовали два образца. С целью контроля влияния растворителя в первый образец добавляли диметилсульфоксид в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества — 200 мкг/мл. Второй образец не содержал никаких добавок (контроль роста культуры). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), соответствующую концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. Результаты определения антимикобактериальных свойств изученных соединений приведены в таблице.

Заключение. В результате проведенных экспериментов установлено, что некоторые из исследованных соединений обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась выше в сравнении с пиразинамидом.

В заключение следует указать, что работа по изучению микобактерицидных свойств синтезированных 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов и циклогексиламинов продолжается. О ее результатах будет сообщено дополнительно. Результаты данного исследования также будут полезны для получения новых фторсодержащих микобактерицидов.

Литература

1. Ковганко, Н. Н. Азометины в синтезе 3-арил-4-нитроциклогексанонов / Н. Н. Ковганко, Л. С. Станишевский // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2001. — № 2. — С. 57–59.
2. Ковганко, Н. Н., Азометины в синтезе 3,4-дизамещенных циклогексанонов. Синтез 3-арил-4,4-бис-(метоксикарбонил) циклогексанонов / Н. Н. Ковганко, Л. С. Станишевский // Вестн. БГУ. Сер. 2. — 2001. — № 2. — С. 14–16.
3. Ковганко, В. Н. Азометины в синтезе 3,3-диметил-4-нитро-5-арилциклогексанонов / В. Н. Ковганко, Л. С. Станишевский // Вестн. БГУ. Сер. 2. — 2002. — № 3. — С. 15–17.
4. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н. Н. Ковганко [и др.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2013. — № 1. — С. 73–77.
5. Замещенные 3-арил-3-кетозфиры в синтезе микобактерицидов / В. Н. Ковганко [и др.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2015. — № 2. — С. 39–42.
6. Ковганко, Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства сложных эфиров полифторсодержащих бензальдоксимов и пиразинкарбоновой кислоты / Н. Н. Ковганко, В. Н. Ковганко, И. Н. Слабко // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2017. — № 1. — С. 66–72.

ANTIMICOBACTERIAL PROPERTIES OF SUBSTITUTED 3,3-DIMETHYL-4-NITRO-5-ARYLCYCLOHEXANONES AND SOME PRODUCTS OF THEIR TRANSFORMATIONS

Kauhanka M. M.¹, Kauhanka U. M.², Slabko I. N.¹

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus*

Condensation of the adduct of mesityl oxide and nitromethane with various azomethines and subsequent cyclization yielded 3,3-dimethyl-4-nitro-5-aryl-cyclohexanones. New substituted cyclohexylamines were obtained from the synthesized 3,3-dimethyl-4-nitro-5-aryl-cyclohexanones. Antimycobacterial properties of the synthesized compounds were studied.

Keywords: 4-nitro-5-aryl-cyclohexanones, cyclohexylamines, antimycobacterial activity.

Поступила 20.07.2018

ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ГАМАСТАТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ ИЗ СЕЛЕЗЕНКИ

Гапанович В. Н.¹, Микуцкий Д. Р.¹, Реуцкий И. П.², Андреев С. В.¹, Жук И. Н.¹, Бердина Е. Л.¹, Куцук О. К.¹, Ермалюк Н. М.¹, Лапковский М. П.¹

¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных сил Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проблема достижения надежного гемостаза при оперативных вмешательствах продолжает оставаться актуальной в современной хирургии. Особый интерес у специалистов вызывают гемостатические средства местного действия на основе неорганических соединений металлов, способствующие снижению сосудистой проницаемости и денатурации белков. Специалистами государственного предприятия «Научно-практический центр ЛОТИОС» совместно с РУП «Белмедпрепараты» разработано оригинальное лекарственное средство «Гамастат, раствор для местного применения», предназначенное для оказания быстрого гемостатического эффекта при оперативных вмешательствах на паренхиматозных органах.

Ключевые слова: гемостатическое средство, резекция селезенки, гемостаз, паренхиматозное кровотечение.

Введение. Актуальной проблемой современной медицины является поиск методов надежного гемостаза при повреждениях паренхиматозных органов, число которых неуклонно возрастает в связи с увеличением количества военных конфликтов, техногенных катастроф, урбанизацией социальной среды и другими факторами [1].

При травме органов брюшной полости частота повреждений селезенки составляет 22,3–30,0 % и занимает 2-е место среди осложненных кровотечением повреждений паренхиматозных органов. После спленэктомии, проводимой при травме органа, летальность при изолированных ее ранениях составляет 18,0–30,0 % [2].

Для обеспечения гемостаза при кровотечении из паренхиматозных органов, в т. ч. из селезенки, разработаны различные способы и технические приемы. По мнению ведущих специалистов, одним из перспективных подходов к остановке паренхиматозного кровотечения является применение кровоостанавливающих средств местного действия [3, 4]. Однако высокая стоимость большинства современных препаратов данной группы и риск передачи гемотрансмиссивных инфекций препятствуют их широкому внедрению в хирургическую практику [5].

Новым отечественным лекарственным средством (далее — ЛС) для обеспечения гемостаза на паренхиматозных органах является раствор для местного применения Гамастат (*Local hemostatics*) на основе неорганических солей (алюминия хлористого 6-водного и железа (III) хлорида 6-водного) и поливинилового спирта, разработанное специалистами государственного предприятия «Научно-практический центр ЛОТИОС» и РУП «Белмедпрепараты».

Цель работы — изучение целевых фармакотерапевтических свойств ЛС Гамастат при экспериментальном паренхиматозном кровотечении из селезенки крысы.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах (*Rattus spp.*) линии *Wistar* обоего пола ($n = 48$), возраст к началу эксперимента — 8–10 недель. Для интактного контроля отобрано 8 животных обоего пола.

Экспериментальных животных распределяли по сериям (таблица 1), вводили в наркоз раствором диэтилового эфира, осуществляли депиляцию волосяного покрова поверхности живота. С соблюдением правил асептики и антисептики срединным лапаротомным доступом (2–2,5 см дистальнее мечевидного отростка) вскрывали брюшную полость, в рану выводили селезенку и осуществляли краевую резекцию части органа на всю длину шириной 0,2 см. Данное вмешательство сопровождалось обильным краевым паренхиматозным кровотечением. После просушивания раны стерильным ватным тампоном на нее из шприца наносили ЛС Гамастат в объеме 0,1 мл (в случае повторных кровотечений — до 0,5 мл с достижением окончательного гемостаза в несколько приемов). Для части животных (контрольная серия) остановку кровотечения гемостатиком не проводили. Стенки брюшной полости послойно ушивали атравматической иглой.

Регистрировали время остановки кровотечения без или после обработки раневой поверхности селезенки ЛС Гамастат с последующим контролем полноты гемостаза в течение 10 мин. Для всех экспериментальных серий определяли величину кровопотери весовым методом в граммах путем взвешивания ватного тампона до и после осуществления полной остановки кровотечения.

Таблица 1. — Дизайн исследования

Экспериментальная серия	Количество животных/ срок эвтаназии			Объем наносимого лекарственного средства, мл
	через 3 сут	через 7 сут	через 14 сут	
Контрольная (без нанесения гемостатика)	8	8	8	—
Опытная (нанесение ЛС Гамастат)	8	8	8	0,1–0,5

Экспериментальная программа также включала: макроскопическое исследование органов брюшной полости экспериментальных животных; изучение динамики изменений гематологических показателей периферической крови, биохимических показателей плазмы; исследование плазменного гемостаза, агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов.

Взятие крови осуществляли из аксиллярного сплетения после эвтаназии парами эфира.

В качестве антикоагулянтов использовали:

- для гематологического анализатора — ЭДТА-тринатриевая соль (пробирки Microvette, «Sarstedt», Германия);
- для биохимического анализатора — 0,4 % раствор гепарина (РУП «Белмедпрепараты», 1 мг гепарина на 5 мл крови);
- для исследования системы гемостаза — 3,8 % раствор цитрата натрия в объемном соотношении с кровью 1:9.

Величину гематокрита, уровень гемоглобина, количество форменных элементов крови и ряд производных показателей исследовали с помощью анализатора крови «Celltac» («Nihon Kohden», Япония).

Биохимические параметры крови экспериментальных животных исследовали с помощью автоматического биохимического анализатора А-25 «Biosystems» (Испания) и диагностических наборов этого же производителя.

Исследования агрегационных характеристик форменных элементов крови проведены на анализаторе AP 2110 («СОЛАР», Республика Беларусь), в основе работы которого лежит метод светорассеяния. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали соль аденозиндифосфорной кислоты (АДФ, «Sigma», США) в конечной концентрации 5 мкМ. Агрегирующим агентом эритроцитов служил 0,05 % раствор альциана синего («AppliChem», Германия). Анализ агрегатограмм проводили на основе оценки скорости (% / мин), степени (%) и времени (с) агрегации.

Состояние системы вторичного гемостаза определяли унифицированными методами, позволяющими характеризовать основные фазы свертывающего процесса: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), а также содержание фибриногена. Хронометрические показатели измерялись на анализаторе коагуляции СТ 2410 («СОЛАР», Республика Беларусь) с использованием реагентов НПО «Ренам» (РФ). Унифицированными и мануальными методами определяли растворимые комплексы мономеров фибрина (ортофенантролиновый тест, О-ф), а также эглобулиновый фибринолиз (ЭФ).

Статистический анализ. Для всех данных вычисляли групповое среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета программ статистической обработки «Sigma Plot» и MS Excel. Достоверность различий между сравниваемыми величинами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Основные правила содержания животных и ухода за ними соответствовали требованиям ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика» [6], все рутинные манипуляции выполнялись в соответствии со стандартными операционными процедурами отдела экспериментальной медицины и фармации государственного предприятия «Научно-практический центр ЛОТИОС».

Результаты и их обсуждение. Результаты, полученные при оценке времени остановки кровотечения и величины кровопотери, приведены в таблице 2.

Установлено, что у животных в серии без применения гемостатического средства гемостаз наступал в среднем за $1689,8 \pm 189,7$ с; величина кровопотери составила $5,4 \pm 0,4$ г.

При нанесении ЛС Гамастат на раневую поверхность кровотечение из селезенки останавливалось в среднем за $643,7 \pm 182,8$ с; величина кровопотери составляла $3,2 \pm 0,4$ г. На раневой поверхности органа

образовывался сгусток темно-коричневого цвета, плотно прилегающий к раневой поверхности. Гамастат наносили повторно в редких случаях, когда из-под образовавшегося сгустка начинала сочиться кровь, при этом полный гемостаз наступал через 13–14 мин.

Таблица 2. — Продолжительность остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения и величина кровопотери после резекции селезенки крыс и осуществления гемостаза ЛС Гамастат

Экспериментальная серия	Продолжительность кровотечения, с	Величина кровопотери после резекции, г
Контрольная серия (без нанесения гемостатика)	1689,8±189,7	5,4±0,4
Опытная серия (нанесение ЛС Гамастат)	643,7±182,8*	3,2±0,4*
* — достоверность различий по отношению к значениям в контрольной серии, при уровне значимости $p < 0,05$.		

В таблице 3 представлены результаты макроскопического исследования селезенки с 3-х по 14-е сут после операции.

Таблица 3. — Макроскопическое исследование селезенки после краевой резекции и осуществления гемостаза ЛС Гамастат

Условия эксперимента	Контрольная серия (без нанесения гемостатика)	Опытная серия (нанесение ЛС Гамастат)
3-и сут после резекции	Спаек не было. Травмированный участок имел ровные края, покрыт фибриноподобной пленкой. У некоторых крыс сальник прикрывал раневую поверхность	Спаек не было, внутренние органы не изменены. Раневая поверхность гладкая, покрыта тонкой пленкой регенерирующего тромба. У нескольких крыс селезенка прикрывалась сальником
7-е сут после резекции	Спаечного процесса не наблюдалось. Раневая поверхность с признаками локального асептического воспаления	Спаечного процесса не наблюдалось. Резецируемый участок селезенки практически не отличался от неповрежденных тканей органа
14-е сут после резекции	Спаечного процесса не наблюдалось. Раневая поверхность полностью восстановлена	Спаечного процесса не наблюдалось. Раневая поверхность полностью восстановлена

Результаты, полученные в ходе биохимического анализа плазмы крови, приведены в таблице 4.

Не было отмечено существенных изменений показателей протеинового обмена (содержание общего белка и альбумина) по всем экспериментальным сериям при моделируемой травме селезенки.

Наиболее отчетливо развитие токсемии проявлялось в контрольной серии — на 1 сут более чем на 60 % выросла концентрация мочевины по сравнению с уровнем, принимаемым за условную норму, которая оставалась статистически достоверно повышенной до окончания периода наблюдений. В серии с остановкой кровотечения ЛС Гамастат уже в раннем послеоперационном периоде наблюдалась нормализация данного показателя. У животных, которым наносили исследуемое гемостатическое средство, гиперкреатинемия в крови регистрировалась только на 1 сут и в дальнейшем нивелировалась.

По всем экспериментальным сериям уровень активности аспаратаминотрансферазы был сопоставимым со значениями, наблюдавшимися в плазме крови интактных животных. Не отмечалось существенного изменения концентрации сывороточного железа по всем экспериментальным сериям.

Таблица 4. — Динамика изменения биохимических показателей в плазме крови крыс при краевой резекции селезенки и осуществлении гемостаза ЛС Гамастат

Экспериментальная серия	Исследуемый показатель				
	общий белок, г/л	альбумин, г/л	мочевина, ммоль/л	креатинин, мкмоль/л	АЛТ, У/л
Интактные животные					
	56,5±1,2	27,5±0,2	4,9±0,2	36,2±1,8	62,7±3,8
3-е сут после резекции					
Контрольная	60,7±1,3	30,3±2,6	7,9±1,2	36,1±7,4	56,0±10,0
Опытная	56,5±2,0	27,7±0,9	7,0±0,6*	52,7±2,5*	41,0±5,2*
7-е сут после резекции					
Контрольная	62,2±0,9*	32,0±0,2*	6,8±0,9	44,2±4,1	39,8±2,4*
Опытная	58,9±0,8	27,6±0,6	4,4±0,7	33,9±2,5	33,3±3,3*
14-е сут после резекции					
Контрольная	63,6±1,8*	31,6±1,6	6,2±0,2*	42,4±5,4	38,0±2,9*
Опытная	62,4±0,9*	31,2±0,7*	5,7±0,4	35,5±5,9	43,3±6,0*
	Исследуемый показатель				
	АСТ, У/л	γ-ГТ, У/л	глюкоза, ммоль/л	железо, мкмоль/л	
Интактные животные					
	113,8±7,0	3,6±0,5	8,1±0,4	42,9±2,7	
3-е сут после резекции					
Контрольная	98,0±7,4	2,7±0,3	8,2±0,5	41,7±5,7	
Опытная	91,5±7,99	6,6±0,6*	8,0±0,6	32,1±3,6*	
7-е сут после резекции					
Контрольная	87,8±5,3*	3,8±1,1	8,9±0,4	38,9±5,1	
Опытная	83,3±2,2*	5,0±0,6	9,0±0,3	36,7±6,0	
14-е сут после резекции					
Контрольная	101,3±8,9	5,0±0,7	9,3±0,2*	43,5±4,1	
Опытная	83,4±3,0**	2,8±0,7**	8,6±0,3	42,1±2,5	

*, ** — достоверность различий по сравнению со значениями у интактных животных и контрольной серии, соответственно, при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты измерения гематологических показателей крови представлены в таблице 5.

Таблица 5. — Динамика гематологических показателей крови при краевой резекции селезенки у крыс и осуществлении гемостаза

Условия эксперимента	Исследуемые показатели					
	эритроциты, $10^{12}/л$	гемоглобин, г/л	гематокрит, %	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/л
Интактные животные	8,79±0,10	143±2	43,8±0,6	49,8±0,2	16,3±0,1	327±2
Контрольная серия						
3-е сут после резекции	7,37±0,44*	107±5*	32,3±1,4*	44,0±2,2	14,6±0,7	332±3
7-е сут после резекции	7,22±0,39*	125±4*	37,9±1,5*	57,9±1,7*	18,7±1,2	339±5*
14-е сут после резекции	7,98±0,14*	137±5	43,5±1,5	54,5±1,2*	17,1±0,5	314±2*

Продолжение таблицы 5

Условия эксперимента	Исследуемые показатели					
	эритроциты, $10^{12}/л$	гемоглобин, г/л	гематокрит, %	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/л
Интактные животные	8,79±0,10	143±2	43,8±0,6	49,8±0,2	16,3±0,1	327±2
Опытная серия						
3 сут после резекции	7,25±0,18*	117±3*	34,6±0,9*	47,8±0,4	16,2±0,2	339±3*
7 сут после резекции	7,40±0,22*	122±3*	36,8±0,7*	49,8±1,6	16,5±0,4	331±3
14 сут после резекции	8,03±0,37*	136±2	41,8±0,7	52,2±0,9	17,1±0,6	338±2*
	Исследуемые показатели					
	RDW, %	Тромбоциты, $10^9/л$	MPV, фл	WBC, $10^9/л$		
Интактные животные	14,8±0,1	910±22	3,7±0,1	6,3±0,2		
Контрольная серия						
3-и сут после резекции	18,7±1,5	1012±37	3,2±0,2	14,3±4,9*		
7-е сут после резекции	17,1±1,0	819±89	3,6±0,1	11,8±0,2*		
14-е сут после резекции	16,0±0,8	969±38	4,3±0,3	10,3±1,1*		
Опытная серия						
3-и сут после резекции	16,2±0,6	919±31	3,4±0,2	16,1±3,3*		
7-е сут после резекции	15,9±0,3	1087±89	3,8±0,2	11,0±1,4*		
14сут после резекции	14,9±0,5	914±45	4,6±0,1*	6,6±0,7		
* — достоверность различий по отношению к значениям в серии интактного контроля при уровне значимости $p<0,05$.						

На протяжении всего периода наблюдений на фоне моделируемой травмы селезенки отмечалось статистически достоверное снижение количества эритроцитов, относительно значений, полученных в серии интактных животных.

На 3 и 7-е сут после краевой резекции селезенки у животных контрольной серии было выявлено статистически достоверное снижение концентрации гемоглобина — на 25,2 и 12,6 %, а также гематокрита — на 26,3 и 13,5 % соответственно, относительно значений, принимаемых за условную норму. Значения данных показателей в опытной серии (с нанесением ЛС Гамастат) также снижались в аналогичные временные интервалы исследования, но степень этого снижения, особенно в раннем послеоперационном периоде, была менее выражена. К окончанию эксперимента происходила их полная нормализация.

В крови животных обеих экспериментальных серий в первые 7 сут эксперимента отмечался лейкоцитоз ($p<0,05$), при этом к окончанию периода наблюдений за животными количество лейкоцитов в опытной серии полностью нормализовалось.

Результаты исследования агрегационных свойств тромбоцитов приведены в таблице 6.

Таблица 6. — Средние значения показателей агрегационной активности тромбоцитов крыс при краевой резекции селезенки и осуществлении гемостаза ЛС Гамастат

Экспериментальная серия	Степень, %	Время, с	Скорость, % / мин
Интактные животные	30,92±4,26	139,17±18,94	27,03±2,74
3-и сут после резекции			
Контрольная	86,45±7,35*	235,00±25,00	54,90±6,10
Опытная	30,18±2,06**	105,00±10,48	27,72±3,41
7-е сут после резекции			
Контрольная	67,50±4,20*	245,50±29,50*	36,90±3,10
Опытная	94,93±3,27*, **	204,33±18,21*	82,33±7,61*, **
14-е сут после резекции			
Контрольная	29,30±2,19	133,00±12,54	23,20±2,34
Опытная	44,55±6,05	178,50±15,50	24,00±2,00
*, ** — достоверность различий по сравнению со значениями в серии интактного контроля и контрольной серии соответственно при уровне значимости $p < 0,05$.			

На 3-е сут после резаной раны селезенки изменения показателей агрегации тромбоцитов отмечались лишь в контрольной серии (без применения гемостатика). Было отмечено усиление агрегационных свойств, выражающееся в повышении степени, скорости и времени агрегации на 180; 103 и 69 % соответственно по сравнению со значениями, полученными у интактных животных. К 7-м сут наблюдений показатели агрегации тромбоцитов крыс контрольной серии несколько снижались, оставаясь, тем не менее, статистически достоверно выше значений, принимаемых за условную норму.

В опытной серии на 7-е сут исследования также наблюдалась повышенная агрегационная активность тромбоцитов. Повышение степени и времени агрегации в среднем составило 184 и 49 % соответственно. К 14-м сут после резекции значения всех исследуемых показателей агрегации тромбоцитов крыс опытной и контрольной серий нормализовывались.

Результаты исследования агрегационных свойств эритроцитов приведены в таблице 7.

Таблица 7. — Средние значения показателей агрегационной активности эритроцитов крыс при краевой резекции селезенки и осуществлении гемостаза ЛС Гамастат

Экспериментальная серия	Степень, %	Время, с	Скорость, % / мин
Интактные животные	65,72±1,10	580,25±5,54	10,09±0,79
3-и сут после резекции			
Контрольная	60,50±5,29	598,67±0,88	11,13±2,20
Опытная	58,10±3,66	596,75±2,14	6,00±0,82*
7-е сут после резекции			
Контрольная	60,45±3,83	597,00±3,00	10,80±3,11
Опытная	68,43±3,32	565,22±34,67	7,47±0,33*
14-е сут после резекции			
Контрольная	61,17±3,85	574,75±15,95	6,35±1,10*
Опытная	57,10±1,62*	506,00±75,34	5,35±0,59*
* — достоверность различий по сравнению со значениями в серии интактных животных при уровне значимости $p < 0,05$.			

Значения исследуемых показателей агрегации эритроцитов не претерпевали статистически достоверных изменений по сравнению с уровнем, принимаемым за условную норму. Зарегистрированные краткосрочные отклонения начальной скорости агрегации эритроцитов не оказывали влияния на ее степень и продолжительность.

Результаты, полученные в ходе изучения системы плазменного гемостаза, представлены в таблицах 8, 9.

Таблица 8. — Средние значения хронометрических показателей плазменного звена гемостаза при краевой резекции селезенки и осуществлении гемостаза ЛС Гамастат

Экспериментальная серия	АЧТВ, с	ПВ, с	АФПК, % с	ТВ, с
Интактные животные	20,4±0,7	19,5±0,6	55,0±2,1	27,4±1,6
3-и сут после резекции				
Контрольная	18,6±0,8	19,3±0,4	54,9±3,1	29,0±1,7
Опытная	18,6±0,6	19,8±1,5	54,4±6,2	28,6±1,1
7-е сут после резекции				
Контрольная	17,2±0,3*	19,3±0,9	55,5±5,1	29,1±1,2
Опытная	16,6±0,4*	18,1±1,1	62,1±5,3	28,5±1,7
14 суток после резекции				
Контрольная	17,3±0,4*	18,0±0,3*	67,7±1,6*	25,8±1,1
Опытная	18,1±0,7*	19,0±0,3	55,3±1,6	30,1±0,6
* — достоверность различий по сравнению со значениями в серии интактных животных, при уровне значимости $p < 0,05$.				

Таблица 9. — Средние значения показателей плазменного звена гемостаза, измеренные мануальным методом, при краевой резекции селезенки и осуществлении гемостаза ЛС Гамастат

Экспериментальная серия	Ф-ген, г/л	ЭФ, мин	О-ф, г/л × 10 ⁻²
Интактный контроль	2,5±0,4	88,1±3,5	3,4±0,1
3-и сут после резекции			
Контрольная	3,0±0,5	75,0±6,2	6,5±1,3*
Опытная	3,6±0,2*	86,0±2,9	4,7±0,2
7-е сут после резекции			
Контрольная	2,1±0,5	83,6±6,9	6,8±0,6*
Опытная	2,8±0,4	85,0±2,0	3,9±0,4
14-е сут после резекции			
Контрольная	4,0±0,5*	91,0±4,3	4,5±0,6
Опытная	1,7±0,2*	89,0±2,9	3,4±0,1
* — достоверность различий по сравнению со значениями в серии интактных животных при уровне значимости $p < 0,05$.			

В опытной и контрольной сериях крыс на 7 и 14-е сут после резекции отмечалась незначительная активация контактно-фосфолипидной фазы свертывающего процесса крови (показатель активированного частичного тромбопластинового времени, АЧТВ) по сравнению со значениями, регистрируемыми в серии интактного контроля.

Уровень фибриногена незначительно повышался на 3-и сут после оперативного вмешательства, причем в контрольной серии животных эти изменения были более выраженными, чем в опытной. Кроме того, у крыс данной серии гиперкоагуляционные изменения находили отражение в значениях показателей, характеризующих состояние факторов протромбинового комплекса (протромбиновое время, ПВ; активность факторов протромбинового комплекса, АФПК). Также отмечался повышенный уровень растворимых комплексов мономеров фибрина (О-ф тест) на 3 и 7-е сут после резекции, что дополнительно подтверждало активацию процесса свертывания крови.

Заключение. Проведенное исследование целевых (гемостатических) свойств ЛС Гамастат при экспериментальном паренхиматозном кровотечении из селезенки крыс позволяет сделать следующие выводы:

- краевая резекция селезенки сопровождалась капиллярным кровотечением, которое без применения гемостатических средств останавливалось в среднем за 1689,8±189,7 с; величина кровопотери составляла 5,4±0,4 г;
- после нанесения на раневую поверхность ЛС Гамастат остановка кровотечения происходила в среднем за 643,7±182,8 с; величина кровопотери — 3,2±0,4 г;
- применение ЛС Гамастат сопровождалось более благоприятным течением репаративного процесса в ткани органа, восстановлением его нормальной макроскопической структуры практически уже спустя 1 неделю осуществления гемостаза;
- динамика изменения значений большинства регистрируемых биохимических показателей плазмы была обусловлена кровопотерей и возникающей вследствие ее токсемией. В экспериментальной серии

с применением нового отечественного гемостатического средства наблюдавшиеся сдвиги были менее выражены, чем в контрольной;

- в периферической крови экспериментальных животных наблюдалось снижение количества эритроцитов, гемоглобина и уровня гематокрита, повышение содержания лейкоцитов, что, очевидно, являлось следствием кровотечения и развивающейся после оперативного вмешательства воспалительной реакции;

- при остановке кровотечения ЛС Гамастат и в контрольной серии наблюдалось повышение агрегационной активности тромбоцитов, вызванное кровопотерей, а не воздействием самого гемостатического средства;

- не регистрировали существенных сдвигов в значениях показателей, характеризующих процесс агрегации эритроцитов;

- локальное применение ЛС Гамастат препятствовало дальнейшему развитию патофизиологической реакции свертывающей системы крови на повреждение селезенки и не оказывало системного влияния на исследуемые показатели гемостаза.

Литература

1. Способ комбинированных повреждений печени и селезенки у детей / И. И. Бабич [и др.] // Вестн. хирургии. — 2008. — Т. 167, № 1. — С. 55–61.

2. Выбор способа гемостаза при повреждениях и очаговых поражениях селезенки / Г. С. Рагимов [и др.] // Хирургия. — 2006. — № 5. — С. 42–45.

3. Аппликационное средство гемостаза при капиллярно-паренхиматозном кровотечении / Г. Г. Белозерская [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 9. — С. 55–59.

4. Фармакологические свойства гемостатического средства Гамастат при экспериментальном паренхиматозном кровотечении из печени в условиях системной гипокоагуляции / Н. И. Мельнова [и др.] // Мед. журн. — 2014. — № 3. — С. 81–86.

5. Черноусов, А. Ф. Использование фибринового клея в лечении больных с колотыми ранениями печени / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, Д. В. Пастухов // Анналы хирургии. — 2008. — № 1. — С. 46–49.

6. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 (02040). — Введ. 28.03.2008. — Минск : М-во здравоохранения Республики Беларусь, 2008. — 35 с.

THE HEMOSTATIC ACTIVITY OF THE DRUG GAMASTAT IN EXPERIMENTAL PARENCHYMAL BLEEDING FROM THE SPLEEN

Gapanovich V. N.¹, Mikitskiy D. R.¹, Reutskiy I. P.², Andreev S. V.¹, Zhuk I. N.¹, Berdina E. L.¹, Kutsuk O. K.¹, Ermaluk N. M.¹, Lapkovskiy M. P.¹

¹Republican Unitary Enterprise “Scientific and Practical Center LOTIOS”, Minsk, Republic of Belarus;

²State institution “432 orders of the red Star main military clinical medical center of the Armed forces of the Republic of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus

The problem of achievement of the reliable hemostasis remains relevant in the modern surgery. Of particular interest among local hemostatic agents is a group of drugs based on inorganic metal compounds, which affect the reduction of vascular permeability and of protein denaturation. Gamastat belongs to a group of original hemostatic drugs developed by the State enterprise “SPC LOTIOS” and RUE “Belmedpreparaty”. It is used as a hemostatic dressing to provide a quick hemostatic effect in surgical interventions on parenchymatous organs.

Keywords: hemostatic agent, spleen resection, hemostasis, parenchymal bleeding.

Поступила 24.07.2018

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩЕГО СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ, НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕННОРЕИ У БЕСПОРОДНЫХ МЫШЕЙ

Васильева Е. Н.¹, Павленко В. С.¹, Фарбер В. Л.², Фадеев В. И.², Гапанович В. Н.¹, Андреев С. В.¹

¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС», г. Минск, Республика Беларусь;

²ООО «Рубикон», г. Витебск, Республика Беларусь

Реферат. Структурно-функциональные нарушения в матке являются одной из причин первичной дисменореи и, как следствие, болезненных менструаций, наиболее часто отмечаемых в подростковом возрасте и активном репродуктивном периоде. Болевой синдром значительно снижает качество жизни

женщин, приводит к временному снижению трудоспособности и существенным экономическим потерям. С учетом вышеизложенного поиск новых лекарственных средств для терапии данного заболевания приобретает не только сугубо медицинское, но и важное социальное значение. Белорусскими учеными разрабатывается новый препарат на основе силденафила цитрата, изучению фармакотерапевтических свойств которого посвящена данная работа.

Ключевые слова: силденафила цитрат, первичная дисменорея, суппозитории, мыши, тест «корчи».

Введение. Первичная дисменорея является распространенным гинекологическим расстройством, затрагивающим 40–50 % женщин репродуктивного возраста [1]. Начало заболевания обычно происходит через 0,5–1 год от первой менструации, когда устанавливается овуляторный цикл [2, 3], и характеризуется острой абдоминальной болью в течение первого или второго дня менструального цикла, но без видимых патологических изменений половых органов [1]. Болевой синдром может сопровождаться вегетативными и эмоционально-психическими симптомами: боли в сердце, головная боль, учащенное сердцебиение и др. [4].

Большинство исследований, направленных на изучение механизмов патогенеза и терапии первичной дисменореи, проводится в модельных постановках, учитывающих влияние оцениваемого воздействия на изолированные рога матки, что позволяет выявить лишь отдельные процессы, протекающие в органе, и не в полной мере раскрывает общую картину формирования патологического процесса в органе, равно как и системного действия разрабатываемой фармакотерапии [1].

Для воспроизведения первичной дисменореи нами использовалась экспериментальная модель *in vivo* на мышах с применением окситоцина [1]. Ноцицептивный ответ на введение препарата регистрировали в виде «корчей», представляющих собой сокращение брюшной стенки, поворот таза и вытягивание задних конечностей. Наличие «корчей» у мышей и их количество за фиксированный промежуток времени являются основными показателями, используемыми для оценки анальгетического действия разрабатываемого ЛС.

Цель работы — изучение целевых фармакотерапевтических свойств ЛС на основе силденафила цитрата на экспериментальной модели первичной дисменореи при вагинальном введении беспородным белым мышам.

Материалы и методы. Исследование выполнено на беспородных половозрелых самках мышей массой 24–26 г, которые были разделены на 5 серий (3 опытные и 2 контрольные) по 10 животных в каждой.

Для воспроизведения модели «первичной дисменореи» мышам 1, 2 и 3-й опытных серий в течение 3-х дней вагинально вводили разрабатываемое ЛС, предоставленное ОАО «Рубикон», в виде суппозитория, в дозах 421,3, 842,8 и 1263,9 мг/кг или в пересчете на активное действующее вещество — 16,85, 33,71 и 50,56 мг/кг соответственно. Для удобства введения суппозитории были расплавлены при температуре 38 °С.

Параллельно в те же сроки животным опытных групп внутрибрюшинно вводили 0,1 %-й раствор эстрадиола валерата (Zhejiang Xianji Pharmaceutical Co, Ltd., China, с. 170302-1) в дозе 1 мг/кг.

Животным 1-й контрольной серии никаких введений не осуществляли (интактный контроль), мышам 2-й контрольной серии в течение 3-х дней вводили 0,1 %-й раствор эстрадиола валерата в дозе 1 мг/кг.

На 4-е сут от начала эксперимента животным опытных серий за 20 мин до введения окситоцина (УНП Ветлюкс, с. 01230118) в дозе 0,4 Ед/20 г вводили изучаемое ЛС, мышам 2-й контрольной серии — окситоцин в аналогичной дозе с последующим отслеживанием болевой реакции в виде «корчей» в течение 30 мин.

После оценки анальгетического действия у всех животных под наркозом (внутривенное введение 2 %-го тиопентала натрия, с. 178124, ОАО «Киевмедпрепарат», 40 мг/кг) из аксиллярного сплетения в гепаринизированный капилляр (100 мкл) были взяты образцы крови для определения содержания Ca^{2+} с помощью анализатора газов и электролитов Easy Stat (Medica Corporation, США).

После взятия крови животные всех экспериментальных групп были декапитированы. Оценку соматометрических параметров выделенной из брюшной полости матки проводили с точностью до 0,5 мг на весах AR-2140 (Ohaus Corporation, США).

Основные правила содержания животных и ухода за ними соответствовали [5], все рутинные манипуляции выполняли в соответствии со стандартными операционными процедурами отдела экспериментальной медицины и фармации республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр ЛОТИОС».

Исследования проведены с соблюдением принципов, отраженных в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [6].

Описательная статистика результатов исследования представлена как в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$), так и медианы (Me) и процентилей (25-75). Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы «GraphPad Prism 7.00». Вывод о различии средних значений делали, используя One-way ANOVA и критерий достоверно значимой разности Ньюмена — Кейсла, а также t-критерий (unpaired t-test).

Результаты и их обсуждение. Статистический анализ значений абсолютной и относительной массы маток мышей (рисунок) в опытных сериях выявил статистически значимое ($p < 0,05$) повышение при сравнении с интактными животными. На уровне тенденции данные показатели были увеличены относительно значений, полученных во 2-й контрольной серии. Данный эффект носил дозозависимый характер. Абсолютная масса маток мышей 1, 2 и 3-й опытных серий была увеличена на 313,5, 417,6 и 475,3 %, соответственно по сравнению с 1-й контрольной серией, а также на 22,0 и 35,6 % — во 2 и 3-й опытных сериях соответственно при сравнении со 2-й контрольной серией.

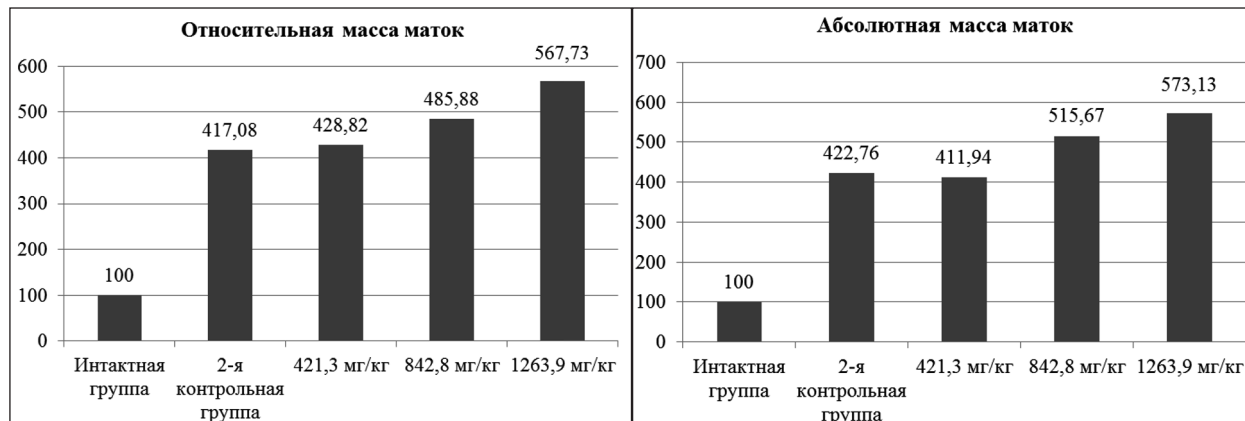


Рисунок — Абсолютная и относительная масса маток мышей при моделировании первичной дисменореи

Относительная масса маток мышей 1, 2 и 3-й опытных серий также возрастала на 328,8, 385,9 и 467,7 % соответственно относительно значений данного показателя у интактных животных и на 2,8, 16,5 и 36,1 % соответственно — при сравнении со 2-й контрольной серией.

Таким образом, введение ЛС на основе силденафила цитрата в дозах 842,6 и 1263,9 мг/кг (33,71 и 50,56 мг/кг по действующему веществу) при моделировании первичной дисменореи у мышей увеличивало на уровне тенденции утеротропную активность эстрадиола валерата ($p > 0,05$).

При изучении анальгетической активности ЛС на основе силденафила цитрата в тесте «корчи» в трех опытных сериях были обнаружены неоднозначные эффекты влияния исследуемого препарата на уменьшение болевой чувствительности после внутрибрюшинного введения окситоцина (таблица).

Таблица — Показатели в тесте «корчи» и содержание ионов кальция (Ca^{2+}) в крови мышей

Показатели	1-я контрольная серия (интактные животные)	2-я контрольная серия	1-я опытная серия (421,3 мг/кг)	2-я опытная серия (842,6 мг/кг)	3-я опытная серия (1263,9 мг/кг)
Тест «корчи»**, Ме (25–75)		9,5 (3,8÷21,8)	2,5 (0,0÷15,3)	0,0 (0,0÷2,5)*	7,5 (0,0÷24,0)
Уровень значимости в тесте «корчи»			$p = 0,14$	$p = 0,02$	$p = 0,77$
Содержание Ca^{2+} , ммоль/л	1,23±0,02	1,25±0,02	1,22±0,02	1,28±0,02	1,24±0,02

* — достоверность различий при сравнении со значениями во 2-й контрольной серии по t-критерию (unpaired t-test) при $p < 0,05$;
 ** — количество в тесте «корчей» указано в абсолютных единицах.

В 1-й опытной серии (доза 421,3 или 16,85 мг/кг в пересчете на активное действующее вещество) у 4 мышей ноцицептивных ответов на введение окситоцина зафиксировано не было. У остальных 6 мышей количество «корчей» варьировало от 1 до 20. В итоге исходя из уровня значимости ($p = 0,14$) можно сделать вывод, что введение изучаемого ЛС в данной дозе не оказывало статистически достоверного влияния на снижение болевой чувствительности по сравнению с результатами, полученными во 2-й контрольной серии животных, однако в целом была зарегистрирована тенденция к ее уменьшению.

Во 2-й опытной серии (доза 842,6 или 33,71 мг/кг по силденафилу цитрату) регистрируемый показатель в «тесте корчи» был ниже значений, наблюдавшихся во 2-й контрольной серии животных с достоверным уровнем значимости ($p = 0,02$). У 60 % мышей данной серии полностью отсутствовала реакция

контролируемых изменений в поведении мышей на введение окситоцина. Из 10 тестируемых животных только у одной мыши данный показатель имел высокое значение (19 корчей в течение 30 мин).

В 3-й опытной серии (доза ЛС 1263,9 или 50,56 мг/кг по действующему веществу) 1 животное погибло на 4-е сут эксперимента. При вскрытии и макроскопическом исследовании внутренних органов (тимус, сердце, легкие, печень, селезенка, почки, надпочечники, головной мозг, матка) существенных отклонений от нормы не установлено. У 3 животных во время проведения теста «корчи» отсутствовала реакция на окситоцин, у 1 — после вагинального введения ЛС, еще до введения окситоцина, наблюдали характерные признаки болевой реакции в виде «корчей», тогда как после введения окситоцина появились клинические признаки интоксикации: неподвижность, коллапс. У остальных животных данной опытной серии регистрировали от 1 до 67 ответов в виде «корчей» на введение окситоцина. Из них у 3 животных (количество «корчей» от 18 до 67) наблюдали снижение двигательной активности, отсутствие проявления исследовательского поведения в течение постановки теста.

Таким образом, статистически значимое снижение болевой реакции у мышей 2-й опытной серии при вагинальном введении исследуемого ЛС в дозе 842,6 мг/кг (33,71 мг/кг по силденафилу) в течение 4 дней на фоне моделирования состояния первичной дисменореи является одним из подтверждений специфической фармакологической активности исследуемого ЛС. В 1-й опытной серии изменения данного показателя регистрировали только на уровне тенденции, а при введении в дозе 1263,9 мг/кг (50,56 мг/кг по силденафилу) выявлена высокая вариабельность индивидуальной чувствительности животных на введение исследуемого препарата.

Анализ содержания ионов кальция в крови мышей (таблица) не обнаружил статистически значимых отличий между экспериментальными сериями. Во 2-й опытной серии мышей регистрировали недостоверное увеличение значений данного показателя как относительно интактных животных, так и при сравнении со значениями, полученными во 2-й контрольной серии. В 1 и 3-й опытных сериях содержание ионов кальция претерпевало колебания в пределах диапазона, регистрируемого у мышей контрольных серий.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают наличие у разрабатываемого лекарственного средства анальгетической и утеротропной активности, что позволяет рассматривать его для возможной терапии абдоминальной боли при первичной дисменорее.

Литература

1. An *in vivo* mouse model of primary dysmenorrhea / L. Yang [et al.] // *Exp. Anim.* — 2015. — Vol. 4, № 3. — P. 295–303.
2. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent / V. De Sanctis [et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* — 2015. — Vol. 13, № 2. — P. 465–473.
3. Ожогина, Е. В. Первичная дисменорея в практике врача акушера-гинеколога / Е. В. Ожогина, В. Г. Мозес // *Мать и дитя в Кузбассе.* — 2015. — № 1 (60). — С. 4–10.
4. Буралкина, Н. А. Дисменорея: патогенетическое обоснование фармакотерапии / Н. А. Буралкина, А. С. Каткова, И. А. Киселева // *Мед. современ. акуш. и гинекол.* — 2018. — № 7. — С. 23–26.
5. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 (02040). — Введ. 28.03.2008. — Минск : М-во здравоохранения Республики Беларусь, 2008. — 35 с.
6. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях / Совет Европы. — Страсбург, 1986.

THE STUDY OF THE PHARMACO-THERAPEUTIC PROPERTIES OF THE DRUG CONTAINING SILDENAFIL CITRATE IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF PRIMARY DYSMENORRHEA IN OUTBRED MICE

Vasilyeva E. N.¹, Pavlenko V. S.¹, Farber V. L.², Fadeev V. I.², Gapanovich V. N.¹, Andreev S. V.¹

¹*Republican Unitary Enterprise “Scientific and Practical Center LOTIOS”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Limited Liability Company “Rubikon», Vitebsk, Belarus”, Vitebsk, Republic of Belarus*

Structural and functional disorders in the uterus are one of the causes of primary dysmenorrhea and painful menstruation, which is often observed in adolescence and active reproductive period. Pain syndrome significantly reduces the quality of life of women, leads to a temporary decrease in working capacity and considerable economic costs. Therefore, the search of new drugs for the treatment of this disease is important medical and social significance. The new medication based on sildenafil citrate is under development by Byelorussian scientists. The work is devoted to study the special pharmaco-therapeutic properties of this drug.

Keywords: sildenafil citrate, primary dysmenorrhea, suppositories, mice, writhing test.

Поступила 24.07.2018

МЕТОД ПОДГОТОВКИ ПРОБ КРОВИ И МОЧИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРБАМАЗЕПИНА МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ — МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Лишай А. В.^{1, 2}, Вергун О. М.¹, Гринишан Д. Д.³

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

² Учреждение образования «Белорусский государственный университет», г. Минск, Республика Беларусь;

³ Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. На сегодняшний день проблема острых отравлений химической этиологии приобрела особое значение в мире, поскольку в последние десятилетия в окружающей современного человека среде происходит накопление огромного количества различных химических веществ, токсичных для организма. Более того, современные тенденции развития химической и фармацевтической промышленности способствуют дальнейшему напряжению токсикологической обстановки. Предлагается методика подготовки проб крови и мочи для определения карбамазепина на основе газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

Ключевые слова: пробоподготовка, газовая хроматография — масс-спектрометрия (ГХ/МС), дериватизация, отравления, карбамазепин.

Введение. На сегодняшний день проблема острых отравлений химической этиологии приобрела особое значение в мире, поскольку в последние десятилетия в окружающей современного человека среде происходит накопление огромного количества различных химических веществ, токсичных для организма [1]. Лекарственные отравления являются сравнительно новым видом патологии. Это обусловлено открытием большинства лекарственных средств в XX в. и последующим широким их применением в лечении пациентов. Чрезвычайно актуальными являются проблемы диагностики острых отравлений «неизвестным ядом», причиной этого является многообразие видов химических соединений. Более того, большое количество синтезируемых веществ обладает мультитропной токсичностью, следствием чего является довольно смазанная клиническая картина отравления, представляющая собой смесь патологических синдромов, наблюдаемых в неотложной терапии [4]. Острые химические отравления, в т. ч. лекарственными средствами, после отравлений наркотическими веществами являются актуальной проблемой во всем мире, в т. ч. в Республике Беларусь.

При изучении данных общего количества отравлений по городу Минску с 2007 по 2017 гг. пришли к выводу, что динамика химических отравлений имеет волнообразный характер — наблюдается попеременное увеличение и снижение количества отравлений в течение 3–4 лет (рисунок 1), но общее количество отравлений находится примерно на одном и том же уровне, поскольку в Беларуси за последние годы не было техногенных катастроф, военных действий и др. Пик отравлений в республике, как и в странах Европы, приходится на 2014–2015 гг. Это связано с популярностью употребления в молодежной среде курительных смесей, но благодаря принятому на государственном уровне в 2015 г. закону об уголовной ответственности за употребление и распространение курительных смесей, ситуация значительно улучшилась.

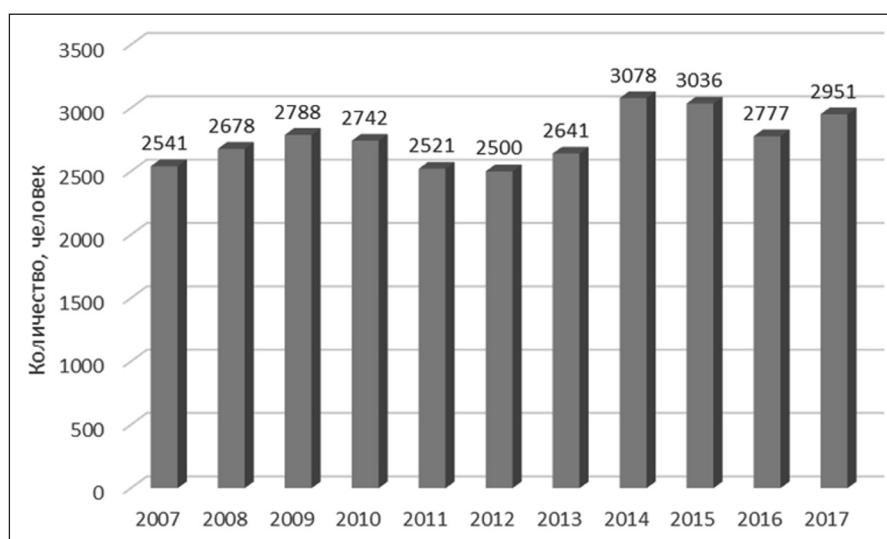


Рисунок 1. — Динамика отравлений (в абсолютных значениях) в г. Минске в 2007–2017 гг.

Первое место среди острых отравлений занимают отравления алкоголем и его суррогатами; 2-е место за 2016 и 2017 гг. в структуре отравлений занимают отравления лекарственными средствами (ЛС) (23 % в каждом случае от количества общих отравлений) и около 70 % из них приходится на долю ЛС, влияющих на ЦНС (2015 г. — 72,34 %; 2016 г. — 71,4 %; 2017 г. — 75,7 %). Какую часть составляют отравления карбамазепином по отношению к отравлениям другими лекарственными средствами, влияющими на ЦНС, приведено на рисунке 2 в процентном соотношении (2015 г. — 2,18 %; 2016 г. — 6,07 %; 2017 г. — 6,51 %), учитывая, что в этой группе отравлений 70–80 % приходится на отравления наркотическими веществами и курительными смесями – отравления карбамазепином встречаются очень часто.

Карбамазепин — противоэпилептическое лекарственное средство из группы производных карбоксамида. В основном используется в качестве противосудорожного ЛС при больших судорожных припадках (тонико-клонических эпилептических приступах) и при фокальной психомоторной эпилепсии. В умеренной степени оказывает нормотимическое действие. Механизм действия карбамазепина до конца не изучен, но в целом он имеет сходство с противоэпилептическими средствами группы производных гидантоина.

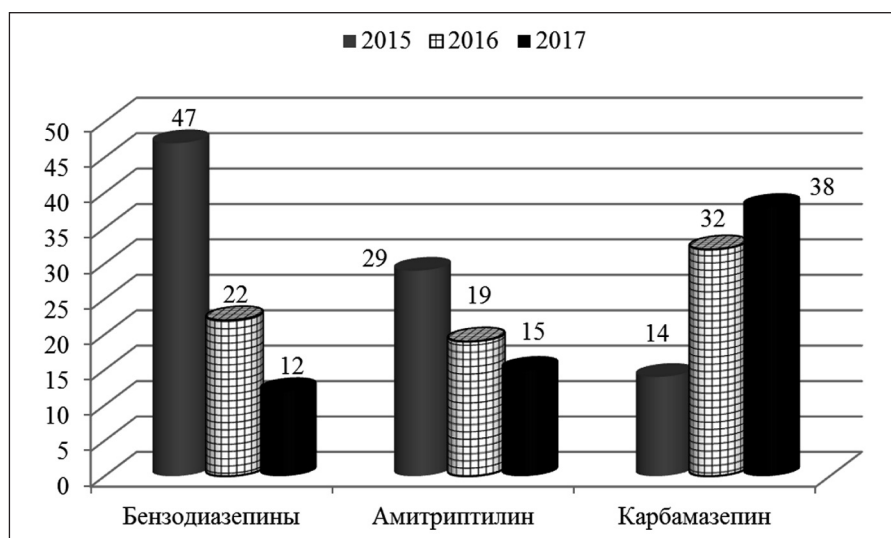


Рисунок 2. — Динамика отравлений в г. Минске в 2015–2017 гг.

Структурно карбамазепин близок к трициклическим антидепрессантам. Токсикокинетика: время достижения пикового уровня в плазме: 6–24 ч, объем распределения: 1–2 л/кг, связывание с белками плазмы: 75–80 %, период полувыведения: 8–13 ч, выводится в неизменном виде: 23 % [4]. Наибольшее число острых отравлений химической этиологии связано с употреблением карбамазепина с целью снятия симптомов абстиненции при наркотической зависимости, второе место занимают отравления с суицидальными намерениями, на третьей позиции находятся острые отравления, связанные с ошибочным приемом ЛС.

Цель работы — разработка оптимальной методики пробоподготовки для количественного определения карбамазепина в крови и моче методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ/МС).

Материалы и методы. Материалами являются: сыворотка крови 30 пациентов в возрасте 25–40 лет; карбамазепин, таблетки 200 мг № 50 (Фармлэнд, Республика Беларусь), хлороформ (х.ч.), ацетонитрил (х.ч.). Отбор крови осуществлялся из общего кровотока пациентов с острым отравлением. Методами являются: газовый хроматограф Agilent 6890N Network GC System, масс-селективный детектор Agilent 5975C VL VSD (Agilent, США), колонка капиллярная HP-5MS, внутренний диаметр 0,25 мм, длина 30 м, полуавтоматические пипетки-дозаторы, позволяющие отбирать объемы жидкостей 4–40, 40–200 мкл и 0,2–1, 1–5 мл, центрифуга типа Heraeus Labofuge 200 (Thermo Electron corporation, США).

Пробоподготовка для количественного исследования: проводили дериватизацию ацетонитрилом и жидкость-жидкостную экстракцию:

Рабочий раствор: 200 мг/л карбамазепина, из него готовили калибровочные растворы: 10; 20; 40 мг/л.

Способ 1: В делительную воронку вносили по 1,0 мл сыворотки крови (2 мл мочи), прибавляли по 100 мкл 25 %-го раствора аммиака, хлороформ (х.ч.) 5 мл — экстрагировали 10 мин. Хлороформное извлечение центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин, центрифугат в количестве 3 мл отделяли от осадка, выпаривали в токе теплого воздуха.

Способ 2: К 1 мл сыворотки крови (2 мл мочи), вводили 3 мл ацетонитрила (х.ч.), для осаждения белков плазмы, затем центрифугировали 1500 об/мин — 5 мин, затем приливали 3 мл хлороформа (х.ч.) —

экстрагировали в течение 3 мин, затем снова центрифугировали 1500 об/мин — 5 мин, отбрасывали надосадочную жидкость и центрифугат в количестве 3 мл выпаривали в токе теплого воздуха.

Исследование образцов: сухие остатки растворяли в 0,5 мл хлороформа и последовательно вводили в испаритель хроматомасс-спектрометра. Условия ГХ/МС исследования: ввод пробы без деления потока газа-носителя. Режим работы детектора: селективный ионный мониторинг (SIM), колонка капиллярная DB-5MS (30,0 м – 0,250 мм – 0,25 мкм), скорость потока газа-носителя (гелия) 1,2 мл/мин, объем вводимой пробы 2 мкл, режим ввода — с делением потока 10:1, температура инжектора 250 °С. Общее время анализа 7,0 мин. Температура интерфейса, квадруполь и масс-детектора составляет 280; 150 и 230 °С соответственно. Режим сканирования — селективный мониторинг 193 m/z, данные приведены в таблице 1. Идентификацию обнаруженных соединений осуществляли с помощью электронных библиотек масс-спектров PMW Tox 3, NIST 11.

Таблица 1. — Газохроматографические и масс-спектральные характеристики карбамазепина

Соединение	m/z ионов	Время удерживания, мин	Интервал регистрации ионов, мин
Карбамазепин	193	5,87	5,78–6,20

Калибровочный график строили методом интегрированной линейной зависимости.

В пробы сыворотки крови объемом 1,0 мл вводили карбамазепин в пересчете на основе по 10; 20; 40 мг/л. Проводили по два определения для каждой калибровочной точки с использованием методики пробоподготовки, аналогичной выше изложенной. Количественное определение проводили с использованием ПЭВМ и программного обеспечения G1701DA MSD ChemStation. Расчет концентрации карбамазепина проводили по формуле:

$$C_x = \frac{Q \cdot 1000}{a \cdot 1000 \cdot 1000},$$

где C_x — концентрация карбамазепина в объекте, мг/л;

Q — количество карбамазепина, полученное по графику, мг/л;

a — объем крови, взятый на исследование, мл.

Полученный для крови градуировочный график является линейными в диапазоне концентраций 10,0–40,0 мг/л. Коэффициент корреляции составил $R^2 = 0,992$.

Предел обнаружения (LOD) карбамазепина составил 1,0 мг/л; предел количественного определения (LOQ) — 1,0–40,0 мг/л.

Результаты и их наблюдение. Поскольку карбамазепин в сыворотке крови при введении терапевтических доз препарата определяется в следовых количествах, в несколько раз меньше токсической концентрации [2, 3] и прочно связан с белками крови, был изменен способ пробоподготовки (способ 2), при котором удалось выделить и определить крайне низкие концентрации карбамазепина в сыворотке крови и мочи.

Терапевтический уровень карбамазепина в плазме крови варьирует от 6 до 8 мг/л. При передозировках пиковые концентрации в плазме крови изменялись в пределах от 18 до 70 мг/л. При концентрациях карбамазепина в плазме, равных или превышающих 40 мг/л, возрастает риск серьезных осложнений, таких как кома, припадки, дыхательная недостаточность и нарушения сердечного проведения.

Средняя токсическая концентрация карбамазепина в плазме крови и мочи пациентов с острыми отравлениями, показанная в таблице 2, укладывается в диапазон терапевтических концентраций и иллюстрирует качество пробоподготовки с предварительной дериватизацией ацетонитрилом.

Таблица 2. — Данные сравнительного анализа количественного определения карбамазепина у пациентов с острым отравлением, при различных способах пробоподготовки крови и мочи

Пробоподготовка	Диапазон концентраций, мг/л ($\pm S_x$)			
	10,0	15,0	20,0	свыше 20,0
Способ 1	0	0	6,8 \pm 0,002	10,8 \pm 0,1
Способ 2	9,9 \pm 0,001	15,0 \pm 0,001	17,9 \pm 0,001	23,0 \pm 0,001

Заключение. Таким образом, разработанная методика подготовки пробы с использованием дериватизации ацетонитрилом перед экстракцией позволяет провести количественное определение карбамазепина в крови и моче, используя небольшие объемы биологического объекта, с применением современных физико-химических методов.

Литература

1. Okuma, T. A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan / T. Okuma, A. Kishimoto // *Psychiatry. Clin. Neurosci.* — 1998. — Vol. 52, № 1. — P. 3–12.
2. Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin / P. Granger [et al.] // *Mol. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 47, № 6. — P. 1189–1196.
3. Larry, A. *Applied Clinical Pharmacokinetics* / A. Larry. — McGraw-Hill Education, 2008. — 826 p.
4. Лисовик, Ж. А. Об особенностях действия карбамазепина при острых отравлениях / Ж. А. Лисовик, М. В. Белова, Л. А. Коваленко // *Токсикол. вестн.* — 2003. — № 3. — С. 24–28.

A METHOD OF PREPARING SAMPLES OF BLOOD AND URINE FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CARBAMAZEPINE USING GAS CHROMATOGRAPHY — MASS-SPECTROMETRY

Lishai N. V.^{1, 2}, Vergun O. M.¹, Grinshpan D. D.³

¹Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

²Educational Establishment “Belarusian State University”, Minsk, Republic of Belarus;

³Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

The problem of acute poisoning chemical etiology, especially for the body, in recent decades in the environment. The current trends in the chemical and pharmaceutical industries contribute to the further exertion of toxicological conditions. The method of preparation of blood and urine samples for determination of carbamazepine on the basis of gas chromatography with mass-selective detection is offered.

Keywords: sample preparation, gas chromatography — mass-spectrometry (GC-MS), derivatization, poisoning, carbamazepine.

Поступила 23.07.2018

МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОБНАРУЖЕНИЯ КАННАБИНОИДОВ В ОБРАЗЦАХ БИОМАТЕРИАЛА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ

Вергун О. М.¹, Боровикова Л. Н.², Яранцева Н. Д.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. За последнее десятилетие отмечается тенденция к увеличению общего числа острых отравлений наркотиками, особенно курительными смесями растительного или синтетического происхождения, и другими психоактивными веществами. Пик потребления и по данным правоохранительных органов и количеству острых отравлений в Республике Беларусь, как и других европейских государствах, приходится на 2013–2014 гг. [3]. Наркомания из проблемы сугубо медицинской превратилась в проблему социальную и юридическую, постепенно приобретая, по оценкам аналитиков, статус главной угрозы для безопасности стран [2]. Исходя из этого, актуальным становится вопрос о достоверной экспертизе наличия запрещенных веществ в организме, разработке надежных и эффективных методик выделения метаболитов каннабиноидов из биологического материала с дальнейшей идентификацией хроматографическими методами.

Ключевые слова: каннабиноиды, жидкость-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, дериватизация, тонкослойная хроматография, газовая хроматография, масс-спектрометрия.

Введение. Каннабис имеет долгую историю использования в медицинских и оздоровительных целях. Первые доказательства применения конопли в качестве лекарства были найдены археологами, которые обнаружили следы марихуаны в останках молодой женщины, умершей, вероятно, при рождении ребенка 1600 лет назад. Каннабис некогда широко использовался для лечения целого ряда заболеваний: невралгии, подагры, ревматизма, бешенства, холеры, малярии и пр. [2].

В настоящее время каннабис является одним из наиболее распространенных наркотиков во всем мире. Согласно данным, представленным во Всемирном докладе о наркотиках (2017 г.), по оценкам управления ООН по наркотикам и преступности, в 2015 г. численность потребителей каннабиса составляла 183 млн человек, т. е. примерно 3,8 % населения мира.

Каннабиноиды — это вещества, содержащиеся в различных частях растения конопли (*Cannabis sativa*). Наркотические средства, изготовленные из растительного сырья, представлены в виде марихуаны (высушенных верхних частей растения с цветками и листьями), смолы каннабиса (гашиша) и гашишного масла, получаемого путем экстракции. Согласно Списку 5 «Республиканского перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь» марихуана, гашиш и гашишное масло отнесены к опасным наркотическим средствам, не используемым в медицинских целях, оборот которых запрещен на территории нашей страны.

В состав растительных каннабиноидов входят более 400 соединений, биологически активными веществами являются более 70 соединений. Основным компонентом, отвечающим за психоактивные свойства марихуаны, является транс- Δ^9 -тетрагидроканнабинол (ТГК). Веществами, обнаружение которых в биологическом материале человека свидетельствует об употреблении марихуаны, являются: транс- Δ^9 -тетрагидроканнабинол (ТГК) и его основные метаболиты: 11-гидрокси- Δ^9 -тетрагидроканнабинол (11-ОН-ТГК) и 11-нор-9-карбокси- Δ^9 -тетрагидроканнабинол (ТГК-СООН), в меньших количествах — каннабинол (КБН) и каннабидиол (КБД).

При курении каннабиноиды быстро, в течение нескольких минут, всасываются в кровь. Уровень ТГК в крови быстро нарастает, достигая максимальной концентрации через 5–30 мин, период полувыведения зависит от индивидуальных особенностей организма и составляет около 20 ч. Интервал концентрации ТГК в крови лиц, употребляющих марихуану, равен от 0–113 нг/мл. После поступления в организм ТГК распределяется в тканях, богатых липидами — жировых отложениях, мозге, легких, печени, почках, половых органах, клеточных мембранах; объем распределения в среднем составляет 10 л/кг. В организме человека метаболизм каннабиноидов осуществляется преимущественно в печени. При хроническом употреблении марихуаны ТГК накапливается в жировой ткани, обнаружение данного соединения возможно даже через 1 мес. и более после сеанса курения, содержание ТГК в жировых отложениях намного (в 6–300 раз) превышает содержание в крови, моче и других тканях организма. Накопленный ТГК постепенно возвращается в систему кровообращения и определяется с использованием высокочувствительных методов в крови в течение нескольких часов, в моче спустя 7–10 дней однократного употребления [1].

В клинической практике для обнаружения каннабиноидов в организме пациентов чаще всего исследуют образцы мочи с помощью иммунохимических и хроматографических методов анализа (тонкослойной хроматографии, газовой хроматографии с масс-спектрометрией, высокоэффективной жидкостной хроматографии), используя различные варианты пробоподготовки.

Цель работы — сравнительная оценка методик выделения каннабиноидов из образцов биологического материала, подбор оптимальных условий их идентификации хроматографическими методами.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись пробы мочи пациентов, поступивших в Республиканский токсикологический центр по лечению острых отравлений химической этиологии, у которых иммунохимический тест на каннабиноиды был положительный.

Подготовка проб к исследованию проводилась в два этапа. Поскольку метаболиты ТГК в моче находятся в виде глюкуронидов, на 1-м этапе осуществляли гидролиз парных соединений (щелочной либо ферментативный), после чего выполняли изолирование каннабиноидов с помощью жидкость-жидкостной (далее — ЖЖЭ) или твердофазной экстракции (далее — ТФЭ). Полученные экстракты исследовали методами тонкослойной хроматографии (далее — ТСХ) и газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (далее — ГХ/МС).

Щелочной гидролиз. 5 мл исследуемой мочи, 1 мл метилового спирта и 0,5 мл насыщенного раствора гидроксида натрия помещали во флакон с завинчивающейся крышкой, инкубировали образец на водяной бане при температуре 60 °С в течение 10 мин, затем охлаждали до комнатной температуры.

Жидкость-жидкостная экстракция. Полученный гидролизат подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой до pH = 2,0 по универсальному индикатору, добавляли 5 мл смеси н-гексан — этилацетат (7:1), экстрагировали в течение 5 мин, центрифугировали смесь при 2500 об./мин (3 мин), после чего отделяли органический слой и упаривали его досуха в токе теплого воздуха. Сухой остаток растворяли в 200 мкл хлороформа, затем исследовали методами ТСХ и ГХ/МС [5].

Для изолирования нейтральных, слабоосновных компонентов экстракцию из гидролизованной мочи осуществляли при pH = 12–13, в органической фазе при этом обнаруживаются ТГК, каннабинол и ОН-метаболиты. Наиболее простая очистка в ходе ЖЖЭ включает экстракцию органическим растворителем, реэкстракцию в водно-щелочной слой, подкисление и последующую реэкстракцию органическим растворителем.

Ферментативный гидролиз осуществляется с использованием β -глюкуронидазы (*Escherichiacoli*): 3,0 мл мочи помещали во флакон, добавляли 1,0 мл 1/15 М фосфатного буфера pH = 6,8 и 30 мкл раствора β -глюкуронидазы, инкубировали в течение 120 мин при температуре 45 °С.

Твердофазная экстракция (ТФЭ). По окончании инкубации образца мочи с ферментом пробу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 2 мл 1/15 М фосфатного буфера pH = 4,8, центрифугировали со скоростью 2500 об/мин (10 мин), после чего отделяли пробу от осадка.

Кондиционирование (активацию) сорбента проводили путем последовательного пропускания через колонку для ТФЭ (EVIDEX — Vox) 2 мл 96 % этанола, затем 2 мл воды очищенной под вакуумом, обеспечивающим скорость потока жидкости около 2 мл/мин. Образец биологической жидкости после ферментативного гидролиза пропускали через колонку при вакууме со скоростью 1,5–2 мл/мин, после чего промывали колонку 1 мл фосфатного буфера pH = 4,8 и 1 мл 10 % этилового спирта (со скоростью 2 мл/мин). После промывки патрон сушили под вакуумом в течение 20 мин. Элюирование осуществляли следующим образом: через колонку двукратно со скоростью 1,5–2 мл/мин пропускали по 2 мл смесей растворителей н-гексан – этилацетат (в соотношении 2:1) для изолирования веществ кислого характера и дихлорметан – изопропанол — 25 % раствор аммиака (2:1:0,1) для веществ основного характера. Органические извлечения объединяли, упаривали досуха в токе теплого воздуха, сухой остаток растворяли в 200 мкл хлороформа и исследовали методами ТСХ и ГХ/МС.

Дериватизация. Для выявления основного метаболита каннабиноидов — 11-нор-дельта-9-карбокситетрагидроканнабиноловой кислоты (ТГК-СООН) — перед исследованием методом хромато-масс-спектрометрии образец, полученный разными экстракционными методами, подвергали дериватизации (химически изменяя структуру вещества) путем метилирования.

К сухому остатку в фарфоровом тигле добавляли 180 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) и 40 мкл 25 %-го раствора тетраметиламмония гидроксида в метаноле (ТМА), перемешивали и инкубировали в течение 2 мин при комнатной температуре, после чего добавляли 40 мкл йодметана, выдерживали 20 мин (при комнатной температуре). Затем смесь переносили во флакон с завинчивающейся крышкой и экстрагировали 4 мл н-гексана в течение 10 мин, центрифугировали образец, отбирали верхний органический слой и упаривали его досуха в токе теплого воздуха. Полученный сухой остаток реконструировали в 200 мкл хлороформа и исследовали методом ГХ/МС.

Тонкослойная хроматография: на пластину для тонкослойной хроматографии (MerkSilicagel-60), предварительно активированную при 80 °С (30 мин), наносили в качестве стандарта раствор ТГК-СООН с концентрацией 1 мг/л и образец пробы мочи, полученный разными экстракционными методами, послещелочного или ферментативного гидролиза. Пластины хроматографировали в системе растворителей: н-гексан-изобутанол-ледяная уксусная кислота (в соотношении 9:0,9:0,1), после чего высушивали на воздухе. Проявляли 0,1 % раствором прочного синего Б в 70 % этиловом спирте, подсушивали, затем обрабатывали 10 % раствором гидроксида натрия. Идентификацию ТГК-СООН проводили по наличию пятна красно-фиолетового цвета в зоне исследуемого образца, а также по соответствию длины пробега (Rf) по сравнению со стандартом.

Газожидкостная хроматография с масс-спектрометрией. Пробы, полученные разными экстракционными методами, исследовали на газовом хроматографе Agilent 6890N, оснащенном масс-селективным детектором Agilent 5975C.

Условия разделения: колонка капиллярная DB-5MS (30,0 м – 0,250 мм – 0,25 мкм), скорость потока газа-носителя (гелия) 1,2 мл/мин, объем вводимой пробы 2 мкл, режим ввода — с делением потока 10:1, температура инжектора 250 °С. Программа колонки: начальная температура 150 °С — 5 мин, затем увеличивается до 200 °С со скоростью 15 °С/мин, далее — до 290 °С со скоростью 8 °С/мин, далее — до 300 °С со скоростью 4 °С/мин, после чего поддерживается постоянной в течение 5 мин. Общее время анализа — 27,08 мин. Температура интерфейса, квадруполя и масс-детектора составляет 280; 150 и 230 °С соответственно. Режим сканирования — полный ионный ток с диапазоном масс 30–800 m/z, данные приведены в таблице. Идентификацию обнаруженных соединений осуществляли с помощью электронных библиотек масс-спектров PMWTox 3, NIST 11.

Таблица — Масс-спектры ТГК и его основных метаболитов

Соединение	m/z
ТГК	299, 271, 231, 314
Каннабинол	295, 238, 310
11-ОН-ТГК	299, 330
ТГК-СООН (метилловый эфир)	313, 357, 372

Результаты и их обсуждение. В современной практике химико-токсикологического анализа существует достаточно широкий спектр методов идентификации каннабиноидов в образцах биоматериала, а также способов подготовки проб к исследованию. Выбор метода подготовки проб для анализа зависит, главным образом, от технического оснащения лаборатории и от задач, поставленных перед исследователем: либо диагностика острого отравления (передозировки), либо экспертиза с целью подтверждения факта употребления психоактивного вещества, либо анализ чистых веществ. Поэтому особенностью химико-токсикологического исследования на наличие каннабиноидов при острых отравлениях является необходимость проведения на этапе пробоподготовки гидролиза парных соединений — тетрагидроканнабинола и его метаболитов с глюкуроновой кислотой. Неоспоримым преимуществом щелочного гидролиза для анализа образцов биоматериала пациентов с острыми отравлениями является быстрота проведения процедуры. Сложноэфирная связь ТГК-СООН глюкуронида хорошо подвергается щелочному гидролизу, в то время как простые эфирные связи ТГК и гидроксильных метаболитов с глюкуроновой кислотой не разрушаются в щелочных условиях, и для обнаружения этих соединений необходим ферментативный гидролиз, являющийся более сложным, затратным и длительным способом пробоподготовки.

Наиболее доступным способом извлечения каннабиноидов из образцов после гидролиза является жидкость-жидкостная экстракция, однако при этом возможно загрязнение экстрактов эндогенными соединениями, а также попадание водной фазы в органический экстрагент, поэтому необходимо тщательно разделить водный и органический слой в ходе ЖЖЭ, что является особенно важным при необходимости исследования образцов методом ГХ/МС. Для очистки проб от сопутствующих кислот и липидов применяют твердофазную экстракцию. Кроме того, согласно данным литературы, применение ТФЭ после стадии ферментативного гидролиза позволяет добиться выхода каннабиноидов до 90–98 % [4].

Идентификация метаболитов тетрагидроканнабинола с помощью тонкослойной хроматографии не требует специального оборудования, однако необходимо иметь стандарты определяемых веществ для сравнения окраски пятен на хроматографических пластинах и Rf. ТСХ широко применяется в анализе образцов мочи пациентов на наличие каннабиноидов, а также при исследовании смывов с рук, губ при освидетельствовании для подтверждения факта употребления марихуаны.

Более высокоспецифичным и чувствительным методом определения каннабиноидов является газожидкостная хроматография с масс-селективным детектированием, позволяющая обнаруживать как нативные соединения после экстракции гидролизованных образцов мочи пациентов с острыми отравлениями (передозировками), так и дериватизированные производные в биопробах после однократного употребления каннабиса. Однако количественная оценка обнаружения каннабиноидов в биоматериале не проводилась из-за отсутствия стандартных веществ метаболитов каннабиноидов.

Заключение. В химико-токсикологическом анализе наибольшие трудности возникают при исследовании образцов биологических жидкостей организма человека, представляющих собой многокомпонентные системы, содержащие большое количество примесных и балластных веществ.

Проблемы, возникающие при исследовании таких объектов, обусловлены как необходимостью разделения многокомпонентных систем, их очистки от балластных веществ и примесей традиционными методами (например, ЖЖЭ), так и сложностью концентрирования определяемых соединений, нередко содержащихся в пробах в очень небольших количествах. Это приводит к ограничению возможностей применения тонкослойной хроматографии, затрудняя идентификацию психоактивных веществ (в т. ч. каннабиноидов).

Как показывает сравнительная оценка методик пробоподготовки: выделения каннабиноидов из образцов биологического материала, решение вышеуказанных проблем возможно при применении на стадии пробоподготовки метода твердофазной экстракции, позволяющего осуществлять безэмульсионное извлечение с высокой пропускной способностью и концентрирование целевых компонентов с последующей дериватизацией образцов для улучшения хроматографических свойств определяемых веществ. Такой подход позволяет проводить идентификацию каннабиноидов и других психоактивных веществ методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, не требующим наличия образцов сравнения.

Литература

1. Современные методы анализа каннабиноидов и их метаболитов в биосредах / А. Е. Коваленко [и др.]. — М., 2000.
2. Соломзес, Дж. А. Наркотики и общество / Дж. А. Соломзес, В. Чебурсон, Г. Соколовский. — М.: Изд-во «ОСР Палек», 1998.
3. Вергун, О. М. Профилактика злоупотребления психотропными, наркотическими средствами / О. М. Вергун, Н. Д. Яранцева // Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами: материалы III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (24–26 мая 2017 г.). — Пермь, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, 2017. — С. 147–152.
4. Сычев, К. С. Материалы и методы пробоподготовки в хроматографии: твердофазное концентрирование и адсорбционная очистка / К. С. Сычев, В. А. Даванков // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2009. — № 2. — С. 49–54.

5. Темердашев, А. З. Скрининг и определение некоторых наркотических и психоактивных веществ в материалах природного и синтетического происхождения хроматографическими методами : автореф. дис. ... канд. хим. наук / А. З. Темердашев. — Краснодар, 2015. — 23 с.

ACUTE POISONING BY CANNABINOIDS, METHODS OF EXTRACTION FROM BIOLOGICAL OBJECTS, METHODS OF DETECTION

Viarhun O. M.¹, Borovikova L. N.¹, Yarantseva N. D.²

¹*Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus;*

²*Institution of Health "City Clinical Hospital of Emergency Medical Care", Minsk, Republic of Belarus*

Over the past decade there has been a trend towards an increase in the total number of acute drug poisoning and, in particular, smoking mixtures of plant or synthetic origin and other psychoactive substances. Consumption peak and according to law enforcement bodies and the number of acute poisonings in the Republic of Belarus, as well as other European countries, accounted for 2013–2014 [3]. Drug addiction from the problem of purely medical has turned into a social and legal problem, gradually acquiring, according to analysts, the status of the main threat to the security of countries [2]. Proceeding from this, the issue of reliable examination of the presence of forbidden substances in the body, the development of reliable and effective methods for isolating the metabolites of cannabinoids from biological material with further identification by modern chromatographic methods become topical.

Keywords: cannabinoids, liquid-liquid and solid-phase extraction, derivatization, thin-layer chromatography, gas chromatography with mass-selective detection.

Поступила 04.07.2018

ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АМИДОВ 3-(ТРИФТОРФЕНИЛ)-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ковганко Н. Н.¹, Слабко И. Н.¹, Ковганко В. Н.²

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

²*Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Республика Беларусь*

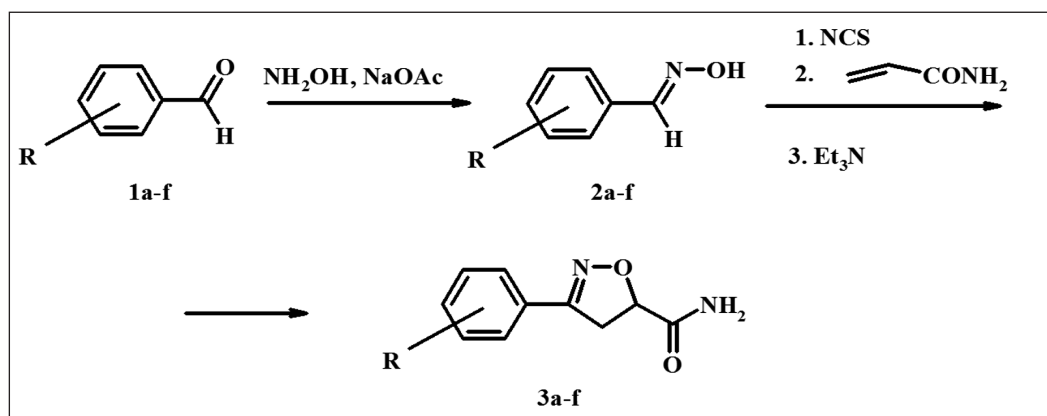
Реферат. Получены и изучены антимикобактериальные свойства амидов 3-(трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

Ключевые слова: амид, 2-изоксазолин, антимикобактериальная активность, фтор.

Введение. Туберкулез — это заболевание, которое тяжело поддается лечению, особенно в запущенных формах. Благоприятный исход зависит от стадии выявления патологии. Добиться полного выздоровления за несколько месяцев можно при правильном выборе противотуберкулезного препарата. В противном случае лечение может затянуться на годы, так и не приведя к положительному результату. Подбор медикаментозной схемы для лечения туберкулеза начинается после постановки точного диагноза и основывается на многих факторах. Если заболевание было диагностировано впервые, его начинают лечить веществами I ряда, включающими синтетические антибактериальные препараты и средства природного происхождения. Они обладают наибольшей активностью против палочки Коха; оказывают на организм минимальное токсическое действие; рассчитаны на длительное применение. В настоящее время наиболее действенными в лечении считаются: «Изониазид», «Рифампицин», «Стрептомицин», «Пиразинамид», «Этамбутол». Их принято назначать в качестве основных медикаментов, причем для повышения эффективности применяют 2–3 одновременно. Это позволяет уменьшить вероятность привыкания [1, 2]. Однако в связи с высокой резистентностью микобактерий к различным антибиотикам поиск новых антимикобактериальных препаратов является актуальной задачей [1–5]. В последнее время поиски активно проводятся среди различных амидов гетероциклических соединений как аналогов эффективного лекарственного средства пиразинамида [4–6]. Достаточно высокую активность проявляют производные изоксазола и 2-изоксазолина [4–6]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе трифторсодержащих амидов, содержащих 2-изоксазолиновый цикл в своей структуре [3]. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3]. Так, полученные ранее моно- и дифторпроизводные амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты показали перспективные результаты [7].

Цель работы — получение и исследование антимикробактериальных свойств трифторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты.

Материалы и методы. Синтез трифторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты осуществляли по приведенной ниже схеме. На первой стадии исходя из коммерчески доступных трифторзамещенных альдегидов **1a–f** реакцией с гидроксидом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия получили соответствующие оксимы **2a–f**. Дальнейшее хлорирование полученных оксимов **2a–f** с помощью N-хлорсукцинимиды и последующее дегидрохлорирование промежуточно образовавшегося хлорангидрида гидроксамовой кислоты под действием триэтиламина привело к генерированию нитрилоксида. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения указанного нитрилоксида к акриламиду получили целевые амиды 3-(трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3a–f**.



Амид 3-(2,3,4-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3a**.

К раствору 0,15 г оксима 2,3,4-трифторбензальдегида в 10 мл ДМФА добавили порциями 0,126 г N-хлорсукцинимиды. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч внесли 0,09 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,24 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 70 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2×25 мл). Объединенный органический слой промыли водой (2×25 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,075 г продукта **3a**. Перекристаллизацией маточного раствора дополнительно получили 0,037 г продукта. Выход 53,6 %. Т.пл. 155–157 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH, λ_{max}, нм): 259. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3447, 3173 (N-H), 1701, 1611 (CO-NH₂), 1585, 1516 (C-C аром.). Спектр ¹H (DMF-d₇, δ, м.д., 500 МГц): 3,70 (1H, дд, J₁ 6,8 Гц, J₂ 17,4 Гц, 4-CH), 3,82 (1H, дд, J₁ 11,7 Гц, J₂ 17,4 Гц, 4-CH), 5,22 (1H, дд, J₁ 6,8 Гц, J₂ 11,7 Гц, 5-CH), 7,45 (1H, дт, J₁ 1,7 Гц, J₂ 9,4 Гц, аром. протон), 7,52 (1H, уш. с, NH), 7,68 (1H, дт, J₁ 2,3 Гц, J₂ 8,5 Гц, аром. протон), 7,76 (1H, уш. с, NH).

Аналогичным образом получены производные 2-изоксазолина **3b–f**.

Амид 3-(2,3,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3b.** Выход 53,8 %. Т.пл. 173–175 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH, λ_{max}, нм): 264. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3420, 3216 (N-H), 1662, 1578 (CO-NH₂). Спектр ¹H (DMF-d₇, δ, м.д., 500 МГц): 3,72 (1H, ддд, J₁ 2,0 Гц, J₂ 7,0 Гц, J₃ 17,4 Гц, 4-CH), 3,83 (1H, ддд, J₁ 1,4 Гц, J₂ 11,7 Гц, J₃ 17,4 Гц, 4-CH), 5,25 (1H, дд, J₁ 7,0 Гц, J₂ 11,7 Гц, 5-CH), 7,45–7,51 (1H, м, аром. протон), 7,53 (1H, уш. с, NH), 7,68 (1H, ддт, J₁ 3,2 Гц, J₂ 6,2 Гц, J₃ 10,9 Гц, аром. протон), 7,78 (1H, уш. с, NH).

Амид 3-(2,3,6-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3c.** Выход 52,8 %. Т.пл. 135–136 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH, λ_{max}, нм): 255. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3403, 33191 (N-H), 1652, 1572 (CO-NH₂). Спектр ¹H (DMF-d₇, δ, м.д., 500 МГц): 3,70 (1H, дд, J₁ 6,9 Гц, J₂ 17,5 Гц, 4-CH), 3,80 (1H, дд, J₁ 11,6 Гц, J₂ 17,5 Гц, 4-CH), 5,25 (1H, дд, J₁ 6,9 Гц, J₂ 11,6 Гц, 5-CH), 7,32 (1H, ддт, J₁ 2,2 Гц, J₂ 3,9 Гц, J₃ 9,7 Гц, аром. протон), 7,55 (1H, уш. с, NH), 7,69 (1H, ддд, J₁ 4,9 Гц, J₂ 9,4 Гц, J₃ 19,0 Гц, аром. протон), 7,80 (1H, уш. с, NH).

Амид 3-(2,4,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3d.** Выход 62,2 %. Т.пл. 151–152 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH, λ_{max}, нм): 258, 289. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3433, 3219 (N-H), 1658, 1627 (CO-NH₂), 1529, 1444 (C-C аром.). Спектр ¹H (DMF-d₇, δ, м.д., 500 МГц): 3,69 (1H, ддд, J₁ 2,1 Гц, J₂ 6,9 Гц, J₃ 17,5 Гц, 4-CH), 3,80 (1H, ддд, J₁ 1,7 Гц, J₂ 11,7 Гц, J₃ 17,5 Гц, 4-CH), 5,21 (1H, дд, J₁ 6,9 Гц, J₂ 11,7 Гц, 5-CH), 7,52 (1H, уш. с, NH), 7,70 (1H, м, аром. протон), 7,75 (1H, уш. с, NH), 7,86 (1H, ддд, J₁ 6,7 Гц, J₂ 9,0 Гц, J₃ 11,2 Гц, аром. протон).

Амид 3-(2,4,6-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3e. Выход 60,2 %. Т.пл. 150-151 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH, $\lambda_{\text{max, нм}}$): 253. ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 3425, 3201 (N-H), 1678, 1627 (CO-NH₂). Спектр ¹H (DMF-d₇, δ , м.д., 500 МГц): 3,66 (1H, дд, J₁ 6,9 Гц, J₂ 17,5 Гц, 4-CH), 3,75 (1H, дд, J₁ 11,6 Гц, J₂ 17,5 Гц, 4-CH), 5,21 (1H, дд, J₁ 6,9 Гц, J₂ 11,6 Гц, 5-CH), 7,36 (2H, м, аром. протон), 7,53 (1H, уш. с, NH), 7,58 (1H, уш. с, NH).

Амид 3-(3,4,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3f. Выход 53,6 %. Т.пл. 161-163 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH, $\lambda_{\text{max, нм}}$): 264. ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 3416, 3199 (N-H), 1676, 1626 (CO-NH₂), 1538, 1442 (C-C аром.). Спектр ¹H (DMF-d₇, δ , м.д., 500 МГц): 3,69 (1H, дд, J₁ 7,0 Гц, J₂ 17,3 Гц, 4-CH), 3,78 (1H, дд, J₁ 11,6 Гц, J₂ 17,3 Гц, 4-CH), 5,25 (1H, дд, J₁ 7,0 Гц, J₂ 11,6 Гц, 5-CH), 7,51 (1H, уш. с, NH), 7,65-7,72 (2H, м, аром. протон), 7,74 (1H, уш. с, NH).

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. Данный штамм является непатогенным и используется в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которая приведена в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид и изониазид. Для этого был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбука 7Н9 с глицерином для получения требуемых концентраций (200; 100; 50; 25; 12,5 и 6,25 мкг/мл). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение 3 недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), соответствующую концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений приведены в таблице.

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
3a	>200
3b	>200
3c	200
3d	50
3e	>200
3f	>200
Пиразинамид	200
Изониазид	200

Из данных таблицы видно, что активность одного из синтезированных соединений — амида 3-(2,4,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3d** оказалась высокой и превышает активность противотуберкулезных препаратов, используемых в настоящее время (50 мкг/мл против 200 мкг/мл для пиразинамида и изониазида).

Заключение. В результате проведенных экспериментов синтезированы новые соединения ряда амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты и установлено, что некоторые из них обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась сравнимой с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

Литература

1. Janin, Y. L. Antituberculosis drugs: Ten years of research. / Y. L. Janin // Bioorg. Med. Chem. — 2007. — Vol. 15. — № 7. — P. 2479–2513.
2. Substituted N-Phenylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and Antimycobacterial Evaluation / M. Doležal [et al.] // Molecules. — 2009. — Vol. 14, № 10. — P. 4180–4189.
3. Ковганко, Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н. Н. Ковганко [и др.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2013. — № 1. — С. 73–77.
4. Synthesis and evaluation of new fluorinated anti-tubercular compounds. / M. Esfahanizadeh [et al.] // Iran. J. Pharm. Res. — 2014. — Vol. 13, № 1. — P. 115–126.
5. Design, synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some new N-phenylpyrazine-2-carboxamides. / J. Zitko [et al.] // Chem. Pap. — 2016. — Vol. 70, № 5. — P. 649–657.

6. Chauhan, P. M. Recent advances in the design and synthesis of heterocycles as anti-tubercular agents. / P. M. Chauhan, N. Sunduru, M. Sharma // *Future Med. Chem.* — 2010. — Vol. 2, № 9. — P. 1469–1500.

7. Ковганко, Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты / Н. Н. Ковганко, И. Н. Слабко, В. Н. Ковганко // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. рецензир. науч. работ. М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина.* — Минск : ГУ РНМБ, 2017. — Вып. 7. — С. 219–220.

**SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF
3-(TRIFLUOROPHENYL)-2-ISOXAZOLINE-5-CARBOXAMIDES**

Kauhanka N. N.¹, Slabko I. N.¹, Kauhanka V. N.²

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “The Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus*

Antimycobacterial properties of some 3-(trifluorophenyl)-2-isoxazoline-5-carboxamides were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide). One compound among synthesized (3-(2,4,5-trifluorophenyl)-2-isoxazoline-5-carboxamide) showed activity more than pyrazinamide and isoniazid and his compound is perspective for further investigation.

Keywords: amide, 2-isoxazoline, antimycobacterial activity, fluorine.

Поступила 18.06.2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	3
АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК <i>Бранковская Е. Ю.</i>	3
АТОРВАСТАТИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ И ПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ РИСК <i>Шолкова М. В., Доценко Э. А.</i>	6
БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАДЕНИЙ С ВЫСОТЫ И ИЗ ДВИЖУЩЕГОСЯ АВТОМОБИЛЯ <i>Чучко В. А.</i>	11
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ САРКОИДОЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ <i>Суркова Л. К., Бородина Г. Л., Шпаковская Н. С., Дюсьмикеева М. И.</i>	15
ВЛИЯНИЕ ТИПА ЖИРООТЛОЖЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ <i>Царева С. Н., Царев В. П., Царева Н. В.</i>	20
ВЫЯВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА <i>Похожай В. В., Величко А. В., Дундаров З. А.</i>	24
ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ПРЕДИКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ <i>Смолякова М. В.</i>	32
К ВОПРОСУ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СТЕНКЕ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ <i>Павленко С. А., Алешкевич А. И.</i>	35
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ <i>Полякова Е. О., Бондарь А. А.</i>	44
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЭКЗЕМОЙ <i>Шиманская И. Г., Панкратов О. В., Руденкова Т. В., Милькото Н. А., Соловей О. М.</i>	46
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОНИТОРИНГА ТЯЖЕЛЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ <i>Горбич Ю. Л., Кулагин А. Е., Мательский Н. А.</i>	52
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МИАСТЕНИИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ <i>Клецкова И. К., Русаленко М. Г., Навменова Я. Л., Махлина Е. С., Цуканова С. А., Хаданович С. А., Писпанен Е. В., Марченко С. В., Лапицкий Р. А.</i>	56
МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПИСАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМЫ СОСУДОВ <i>Карапетян Г. М., Кубарко А. И., Глинский А. В., Косик И. И., Куделич О. А., Шевчук Т. А., Далидович А. В., Цвирко В. Н., Кишкурно А. С.</i>	61
НЕВРОПАТИЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ, ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ <i>Титкова Е. В., Януль А. Н., Таранько И. Ю., Горбарчук А. А., Дудинский Р. П.</i>	68

НЕОБРАТИМЫЕ МОДЕЛИРОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТОНКОСТЕННОЙ ЦЕЛЬНОЛИТОЙ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ КОРОНКИ <i>Полонейчик Н. М., Лепешева Е. В.</i>	72
ОКАЗАНИЕ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ НА РАННЕМ ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ <i>Романовский Е. В., Волошенюк А. Н.</i>	75
ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОРОКОВ КЛАПАНОВ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕМПЫ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА <i>Губич Т. С., Суджаева С. Г., Казаева Н. А., Корнелюк О. М.</i>	81
ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОКОККОВОГО ОТИТА У ДЕТЕЙ <i>Манкевич Р. Н., Гладкая О. С., Кудин А. П., Ключко Н. Л.</i>	84
ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕЖИВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ТРЕВОГИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИМИ ПАЦИЕНТАМИ И ПАЦИЕНТАМИ, У КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЮТ ХРОНИЧЕСКИЕ СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ <i>Полякова Е. О., Лемешевский И. А.</i>	88
ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ДАННЫХ ЖАЛОБ И АНАМНЕЗА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ БРУКСИЗМА <i>Долин В. И.</i>	91
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БАРИАТРИЧЕСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЕ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ <i>Крученок И. Ю., Алешкевич А. И., Стебунов С. С., Глинник А. А.</i>	95
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ СИНУСИТОМ НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ <i>Саливончик Е. И., Саливончик Д. П.</i>	102
ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ПРИ ТЕРРОРИСТИЧЕСКОМ АКТЕ <i>Грачев С. Ю., Суковатых А. Л., Новикова Н. П., Куриленко Е. Х.</i>	106
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА <i>Романова О. Н., Евтушенко В. В., Сергиенко Е. Н.</i>	114
СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТЕРОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА <i>Строгий В. В., Волкова О. Н., Юшко В. Д., Зимницкая Н. Н.</i>	120
СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ <i>Дарчия О. В.</i>	124
УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО ЖИРА КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ <i>Строгий В. В., Самохвал О. В., Дмитрачков В. В.</i>	129
ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ С ИНТРАМУРАЛЬНЫМ ХОДОМ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ <i>Дечко С. В., Ходосовская Е. В., Митьковская Н. П.</i>	132
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБТУРАЦИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ МИНЕРАЛ-ТРИОКСИД АГРЕГАТОМ РУТСИЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДИКИ ПРИМЕНЕНИЯ <i>Манак Т. Н., Шипитиевская И. А., Ключко К. Г.</i>	135

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	140
ВОЗМОЖНОСТИ СПИРОВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОБЫ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ФИЗИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЛИЦ <i>Захаревич А. А., Кузикевич А. С., Доценко Э. А.</i>	140
ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АТЕРОГЕННОГО ГЕНЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБРАЗА ЖИЗНИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ <i>Хващевская Г. М., Карпович А. И., Неробеева С. И.</i>	143
ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ДЛЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ОДНОКРАТНОМ И КУРСОВОМ ВВЕДЕНИИ <i>Иванов Д. С., Андреев С. В., Гапанович В. Н., Бердина Е. Л., Павленко В. С., Елина Т. С.</i>	148
МАРКЕРЫ РИСКА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ВОЗРАСТНОМ И ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ <i>Полякова Е. О., Горбач Т. Л., Козловская А. И.</i>	155
МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОМИЦЕТОВ В СОСКОБАХ КОЖИ <i>Руденкова Т. В., Костюк С. А., Шиманская И. Г., Милькото Н. А.</i>	158
МЕТОД ОЦЕНКИ УТРАТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПРИ НАЛИЧИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ВЗАИМООТЯГОЩАЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ОРГАНИЗМА <i>Власова-Розанская Е. В.</i>	164
О ДОЗАХ ОБЛУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: 2015–2017 ГГ. <i>Федорущенко Л. С., Филюстин А. Е.</i>	168
ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ СОСТОЯНИЯ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ МЕМБРАН ГЕПАТОЦИТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТА В ПРАКТИКЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА <i>Зиновкина В. Ю., Глинская Т. Н.</i>	172
ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О ПРОБЛЕМЕ ЙОДОДЕФИЦИТА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ Г. МИНСКА И МИНСКОГО РЕГИОНА <i>Волченко А. Н., Коломиец Н. Д., Федоренко Е. В., Мохорт Т. В., Мохорт Е. Г., Петренко С. В., Панасюк Ю. В., Савич Т. Н.</i>	179
ПАЗАРИТАРНЫЕ ИНВАЗИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ <i>Кузнецов О. Е., Гутько А. Г.</i>	183
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СОВРЕМЕННЫХ ШКОЛЬНИКОВ НА ПРИМЕРЕ Г. МИНСКА <i>Солтан М. М., Чичко А. П.</i>	186
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТНОГО ОПРОСА И ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ STEPS-ИССЛЕДОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ <i>Сачек М. М., Новик И. И., Писарик В. М., Кратенок В. Е., Хавратович В. М., Белькович Д. В.</i>	190
ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА СКАРЛАТИНЫ В МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2000–2017 ГГ. <i>Ракова К. С., Ханенко О. Н.</i>	197
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА — МЕДИЦИНЕ	205
АНДРОГЕН-РЕЦЕПТОРНЫЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕМЕННИКАХ ПРИ ГАММА-ОБЛУЧЕНИИ И ТИРЕОИДНОЙ ГИПОФУНКЦИИ <i>Попов Е. Г., Милевич Т. И., Чешик И. А., Чантурия А. В.</i>	205

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОФЛОРЫ ПЕРИОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРИОДОНТА С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА <i>Яковлева-Малых М. О., Юдина Н. А.</i>	210
КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ <i>Висмонт Ф.И., Чепелев С.Н., Юшкевич П.Ф.</i>	213
МИКРОСТРУКТУРА РЕЛЬЕФНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ЧЕЛОВЕКА <i>Коваленко В. В., Денисов С.Д., Шестерина Е. К.</i>	219
ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И КЛЕТОК КУПФЕРА В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ <i>Лобанова В. В., Висмонт Ф. И.</i>	225
ОСОБЕННОСТИ МОРФОСТРУКТУРНЫХ И ГИСТОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА <i>Алексеев С. А., Руденок В. В., Усович А. К., Алексеев Д. С., Руденок П. В.</i>	230
ОСОБЕННОСТИ МОРФОСТРУКТУРНЫХ И ГИСТОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЛИМФОУЗЛОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА <i>Алексеев С. А., Руденок В. В.¹, Мяделец О. Д., Алексеев Д. С., Руденок П. В.</i>	233
ПЛАНИРОВАНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В БЕЛОРУССКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ <i>Гудкова Е. И., Жалейко Г. А., Ковганко Н. Н.</i>	236
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА SCL5 В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ <i>Хотько Е. А., Кадушкин А. Г., Марчук С. И., Мигас А. А., Таганович А. Д.</i>	240
РЕКОМБИНАНТНЫЙ ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (ФРФ-2): ЭКСПРЕССИЯ И АНАЛИЗ ФОЛДИНГА И СТАБИЛЬНОСТИ СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИЕЙ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИЕЙ <i>Власов А. П., Скриган Т. Н., Русанович Д. А., Коцюбок В. М., Марцев С. П.</i>	244
УСТАНОВЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ АТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ <i>Руденкова Т. В., Костюк С. А., Шиманская И. Г.</i>	251
ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ МОЛОДЕЖИ БЕЛАРУСИ: ЭПОХАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЧИВОСТИ <i>Чаплинская Е. В., Гурбо Т. Л., Мезен Н. И., Сахно И. П.</i>	256
ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ НА БАЗЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ АГРЕГАТОВ <i>Ерохина О. А., Курклинская Г. А., Гапанович Е. А.</i>	263
ФАРМАЦИЯ	270
АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА КОМБИНАЦИИ АТИПИЧНОГО НПВС N-АЦЕТИЛ L-ПРОЛИНА И МЕЛОКСИКАМА <i>Волчек А. В., Дубовик Б. В.</i>	270
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 3,3-ДИМЕТИЛ-4-НИТРО-5-АРИЛЦИК- ЛОГЕКСАНОНОВ И НЕКОТОРЫХ ПРОДУКТОВ ИХ ТРАНСФОРМАЦИЙ <i>Ковганко Н. Н., Ковганко В. Н., Слабко И. Н.</i>	276

ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ГАМАСТАТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ ИЗ СЕЛЕЗЕНКИ <i>Гапанович В. Н., Микицкий Д. Р., Реуцкий И. П., Андреев С. В., Жук И. Н., Бердина Е. Л., Куцук О. К., Ермалюк Н. М., Лапковский М. П.</i>	282
ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩЕГО СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ, НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕНОРЕИ У БЕСПОРОДНЫХ МЫШЕЙ <i>Васильева Е. Н., Павленко В. С., Фарбер В. Л., Фадеев В. И., Гапанович В. Н., Андреев С. В.</i>	289
МЕТОД ПОДГОТОВКИ ПРОБ КРОВИ И МОЧИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРБАМАЗЕПИНА МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ — МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ <i>Лишай А. В., Вергун О. М., Гриншпан Д. Д.</i>	293
МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОБНАРУЖЕНИЯ КАННАБИНОИДОВ В ОБРАЗЦАХ БИОМАТЕРИАЛА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ <i>Вергун О. М., Боровикова Л. Н., Яранцева Н. Д.</i>	296
ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АМИДОВ 3-(ТРИФТОРФЕНИЛ)-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Ковганко Н. Н., Слабко И. Н., Ковганко В. Н.</i>	300

ДЛЯ ЗАМЕТОК

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

БГМУ
в авангарде медицинской науки и практики

Рецензируемый сборник научных трудов

Выпуск 8

Под редакцией ректора А. В. Сикорского,
проректора по научной работе В. Я. Хрыщановича

Ответственный за выпуск	О. С. Капранова
Редактор	Т. Н. Беленова
	О. С. Капранова
Корректор	С. Л. Абрамович
Компьютерная верстка	С. Л. Абрамович, Д. В. Сивуров

Подписано в печать 28.12.2018. Формат 60×84/8. Бумага офсетная.
Ризография. Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 36,03. Уч.-изд. л. 37,20. Тираж 115 экз. Заказ № 3.

Выпущено по заказу УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение
«Республиканская научная медицинская библиотека».
Свидетельства о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№ 1/340 от 02.06.2014, № 2/186 от 12.07.2016.
Ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск.
Тел./факс: 216-23-33.
E-mail: med@med.by
www.med.by