



ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2016
Том 15
№5



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 15

№5

2016

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году.
Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бурак И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Гидранович В.И. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
г.Витебск, Беларусь;
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – зам. главного редактора, д.м.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Косых А.А. – д.м.н., профессор, г.Киров, Россия;
Криштопов Л.Е. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Пашков А.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Холод В.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:

Бибешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филол.н., доцент; Ксениди И.Д., Лапусева И.Н.; Флоряну И.А., к.филол.н., доцент.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор, г.Смоленск, Россия;
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г. Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург,
Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Кулик С.П. – к.филол.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор, Латвия;
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;
Матлавска И. – профессор, г. Познань, Польша;
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новикова В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Осочук С.С. – д.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Бад-Гарцбург, Германия;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Титов Л.П. – д.м.н., профессор, г. Минск, Беларусь;
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор, г. Гродно, Беларусь;
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор, г. Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

© Витебский государственный медицинский университет, 2016

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Medical University

VESTNIK of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 15

No. 5

2016

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002.

The founder – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

Editor-in-chief:

Shchastny Anatoly Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Buzuk G.N. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Burak I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gidranovich V.I. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Derkach Yu.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Kabanova S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kozlovsky V.I. – PhD, MD (Medicine), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kosykh A.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Krishtopov L.E. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kugach V.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Kuntsevich Z.S. – PhD, MD (Pedagogy), associate professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pashkov A.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Podpalov V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Radetskaya L.E. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kholod V.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Chernyavsky Yu.P. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus.

Editorial council:

Abolmasov N.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Basyavichus R.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Karpuk I.Yu. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Krasnyuk I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Kubilyus R.Z. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Kulik S.P. – PhD (Philosophy), associate professor, Belarus;
Labanauskas L.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Leya M.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Latvia;
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko I.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Lyubakovskaya L.A. – PhD (Biology), associate professor, Belarus;
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;
Matlavskaya I. – professor, Poland;
Moiseyev D.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikova V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Okorokov A.N. – PhD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrkunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor.

Secretariate:

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate professor.

Editorial office: 210023, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Лоллини В.А., Лоллини С.В., Смирнова О.И.
Внезапная сердечная смерть – роль
постреперфузионных аритмий.
Диагностическая ценность прогностических
предикторов

Белай С.И., Довбыш М.А., Белай И.М.
Мочекаменная болезнь: актуальность вопроса
и перспективы его развития

Генетика

**Павлющик Е.А., Афонин В.Ю., Чак Т.А.,
Сорокина В.Н., Хапалюк А.В.**
Связь полиморфизма T1183C
супероксиддисмутазы SOD2 с метаболическим
синдромом

Анатомия человека

Толстая С.Д.
Сравнение морфометрических параметров
внутри- и внеорганных кровеносных сосудов
простаты мужчин в I-II периодах зрелого и
пожилого возраста

Патологическая физиология

**Беляева Л.Е., Федченко А.Н., Лазуко С.С.,
Лигецкая И.В., Орехова Н.И.**
Половые особенности нарушений тонуса
сосудов сердца и его сократительной
активности у потомства крыс, перенесших
хронический стресс во время беременности

Микробиология

Окулич В.К.
Микробиологические и иммунологические
аспекты инфекций, вызванных условно-
патогенными бактериями, образующими
биопленку

Внутренние болезни

Чекалина Н.И.
Корреляционные связи между показателями
системного воспаления, липидного спектра
и тиреоидной функции при ишемической
болезни сердца в сочетании с аутоиммунным
тиреоидитом

CONTENTS

Review

Lollini V.A., Lollini S.V., Smirnova O.I.
Sudden cardiac death – the role of post-
reperfusion arrhythmias. Diagnostic value of
prognostic predictors

Bilai S.I., Dovbysh M.A., Bilai I.M.
Urolithiasis: urgency of this matter and prospects
for its development

Genetics

**Pavlyushchik O.O., Afonin V.Y., Chak T.A.,
Sorokina V.N., Khapalyuk A.V.**
The association of superoxide dismutase SOD2
gene polymorphism T1183C with metabolic
syndrome

Human anatomy

Tolstaya S.D.
Comparison of morphometrical parameters
of intra- and extraorganic blood vessels of the
prostate in males of the I-II periods of mature and
elderly age

Pathologic physiology

**Belyaeva L.E., Fedchenko A.N., Lazuko S.S.,
Ligetskaya I.V., Orekhova N.I.**
Gender peculiarities of coronary vessels tone and
cardiac contractility disorders in the offspring
of rats which underwent chronic stress during
their pregnancy

Microbiology

Okulich V.K.
Microbiological and immunological aspects of
infections caused by opportunistic bacteria that
form biofilm

Internal medicine

Chekalina N.I.
Correlation links between the parameters of
systemic inflammation, lipid profile and thyroid
function in ischemic heart disease combined with
autoimmune thyroiditis

Сиротко О.В. Алгоритм ультразвуковой дифференциальной диагностики острого и хронического течения реактивного артрита	71	Sirotko V.V. The algorithm of ultrasound differential diagnosis of acute and chronic reactive arthritis course
Акушерство и гинекология		Obstetrics and gynecology
Лысенко О.В. Анализ медицинских аборт	79	Lysenko O.V. The analysis of therapeutic abortions
Анестезиология и реаниматология		Anesthesiology and resuscitation
Точилю С.А., Громоздов Д.А., Дмитриева В.Н., Гореликов А.В., Марочков А.А., Клишевич Ф.Н., Туля Е.О., Ширяев С.М. Сравнительный анализ различных методов катетеризации лучевой артерии у пациентов с полиорганной дисфункцией и при проведении ангиографии	84	Tochilo S.A., Gromozdov D.A., Dmitriyeva V.N., Gorelikov A.V., Marochkov A.A., Klishevich F.N., Tulya E.O., Shiryayev S.M. Comparative analysis of different methods of radial artery catheterization used in patients with multiple organs dysfunction and during angiography
Стоматология		Dentistry
Максимович Е.В., Походенько-Чудакова И.О. Морфометрическая характеристика хронической токсичности при частом повторном введении местных анестетиков группы амидов в эксперименте	91	Maksimovich E.V., Pokhodenko-Chudakova I.O. Morphometric characteristic of chronic toxicity on frequent repeated experimental administration of amides group local anesthetics
Случай из практики		Case from practice
Щастный А.Т., Савчук М.М., Кугаев М.И., Сятковский А.Р., Салмин И.М. Использование ксеноперикарда для протезирования воротной вены	98	Shchastny A.T., Sauchuk M.M., Kugaev M.I., Syatkovsky A.R., Salmin I.M. The use of xenopericardium for the portal vein replacement
Козин В.М., Козина Ю.В., Рами Джабер, Жакова Е.Л., Саларев В.В. Случай локальной врожденной телеангиэктатической мраморной кожи	103	Kozin V.M., Kozina Y.V., Jaber Rami, Zhakova E.L., Salarev V.V. The case of the local cutis marmorata teleangiectatica congenita
Юбилей		Jubilee
К юбилею Валерия Михайловича Семенова 60 лет со дня рождения	109	To the 60-th anniversary V.M. Semenov
К юбилею Людмилы Герасимовны Орловой 80 лет со дня рождения	114	To the 80-th anniversary L.G. Orlova
Новости	116	News
Правила для авторов	117	Instructions for authors

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ – РОЛЬ ПОСТРЕПЕРФУЗИОННЫХ АРИТМИЙ. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

ЛОЛЛИНИ В.А.*, ЛОЛЛИНИ С.В.*, СМИРНОВА О.И.**

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск, Республика Беларусь

**Новополоцкая городская больница, г.Новополоцк, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 7-18.

SUDDEN CARDIAC DEATH – THE ROLE OF POST-REPERFUSION ARRHYTHMIAS. DIAGNOSTIC VALUE OF PROGNOSTIC PREDICTORS

LOLLINI V.A.*, LOLLINI S.V.*, SMIRNOVA O.I.**

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

**Novopolotsk City Hospital, Novopolotsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):7-18.

Резюме.

Цель обзора – анализ современных представлений о причинах возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС), роли реперфузионных аритмий в этом и диагностической ценности существующих прогностических предикторов.

Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и зачастую успешное хирургическое лечение, больные ИБС имеют повышенный риск ВСС. Наиболее частой причиной ВСС у данной группы пациентов является развитие реперфузионных аритмий.

Согласно современным представлениям, этиология и патогенез фатальных аритмий предполагают взаимодействие множества факторов: наличие анатомического субстрата в виде ишемизированного миокарда, электрической нестабильности сердечной мышцы, суточных адаптационных механизмов, генетических дефектов и нейрогуморальных триггерных факторов. В роли таких пусковых агентов выступают неэстерифицированные жирные кислоты – энергетический субстрат миокарда. Повышение концентрации этих кислот способствует активации перекисного окисления липидов и оказывает влияние на структуру биомембранных элементов. Кроме того, у больных ИБС повышается синтез эндотелина-1 (ЭТ-1) вследствие эндотелиальной дисфункции, который также отнесен к группе триггерных факторов в отношении развития аритмий. Повышенный синтез, а также сниженный клиренс приводят к накоплению вышеперечисленных аритмогенных субстанций в ишемизированном участке миокарда. В результате проведения стентирования и соответственно восстановления перфузии сердечной мышцы, происходит их «вымывание» и поступление в системный кровоток. Воздействуя вкупе с нарушениями электролитного и вегетативного баланса у больных ИБС, уязвимый миокард приобретает аритмогенную предрасположенность.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, аритмии, прогностические предикторы.

Abstract.

The purpose of this review is to analyze modern views about the causes of sudden cardiac death (SCD) and the role of reperfusion arrhythmias in it as well as the diagnostic value of the existing prognostic predictors.

Despite optimal medicamentous therapy and often successful surgical treatment, patients with coronary artery disease (CAD) have an increased risk of SCD. The most common cause of SCD in these patients is the development of reperfusion arrhythmias.

According to modern concepts, the etiology and pathogenesis of fatal arrhythmias involve the interaction of a

great number of factors: the presence of the anatomical substrate in the form of ischemic myocardium, electrical instability of the heart muscle, daily adaptation mechanisms, genetic defects and neurohumoral trigger factors. The role of such trigger agents is played by unesterified fatty acids – the energy myocardium substrate. Increased concentrations of these acids promote the activation of lipid peroxidation and have an impact on the structure of formed elements biological membranes. Moreover, in patients with CAD the synthesis of endothelin-1 (ET-1) increases as a result of endothelial dysfunction, this is also referred to a group of trigger factors with respect to the development of arrhythmias. The increased synthesis and reduced clearance lead to the accumulation of the above arrhythmogenic substances in the ischemic area of the myocardium. As a result of the stent and thus myocardial perfusion restoration, their «washout» and entering the systemic circulation take place. Acting in combination with electrolyte and autonomic balance disturbances in patients with coronary artery disease the vulnerable myocardium acquires arrhythmogenic predisposition.

Key words: sudden cardiac death, arrhythmias, prognostic predictors.

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ) умирает до 17,5 миллиона человек, что составляет 31% всех случаев смерти в мире. Из них 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца, около 50% из которых по причине внезапной сердечной смерти (ВСС). Ежегодно ВСС уносит из жизни огромное количество активных, трудоспособных людей, среди которых около 20% не имеют явного кардиологического заболевания, еще больший процент составляют больные с, казалось бы, успешно выполненным хирургическим вмешательством по поводу ИБС [1].

На фоне осознания в полной мере проблемы смертности от сердечно-сосудистых заболеваний значимость проблемы ВСС становится все более очевидной, что в значительной степени связано с увеличением заболеваемости острыми коронарными синдромами.

В современном определении внезапная сердечная смерть (англ. – sudden cardiac death) – это ненасильственная смерть вследствие сердечной патологии, когда остановка кровообращения развивается в течение часа от момента появления острых симптомов и ей предшествует внезапная потеря сознания [2]. О наличии заболевания сердца может быть известно или неизвестно, но независимо от этого наступление смерти является неожиданным. Диагноз «внезапная сердечная смерть» шифруется пунктом I46.1 Международной классификации болезней (МКБ-10) и должен быть использован, когда смерть соответствует вышеперечисленным критериям. Ключевые понятия в определении ВСС – это ее нетравматическая природа, неожиданность, скоротеч-

ность (в течение 1 часа) и самое главное – необратимость.

Следует чётко отделить от ВСС такое понятие, как «внезапная остановка кровообращения» (ВОК). ВОК (англ. - sudden cardiac arrest) проявляется внезапной потерей сознания, остановкой дыхания, отсутствием сердечной деятельности и артериального давления и является обратимым состоянием [2]. Смертельный исход в результате внезапной остановки кровообращения будет отнесен к случаям ВСС, если в качестве причины рассматривается кардиальная причина смерти.

Во многих работах, посвященных изучению проблемы ВСС, можно встретить противоречия как в теоретических, так и в практических аспектах, которых, следует отметить, в последние годы стало значительно меньше. В связи с четким разграничением определений ВСС и ВОК практически нивелирована проблема некорректной интерпретации исследований. Кроме того, унификация определений позволила избежать путаницы, присутствующей в работах 1980-1990-х годов, посвященных этой проблеме, где понятие ВСС характеризовалось более продолжительными временными рамками (от 6 до 24 часов) от манифестации симптомов до остановки кровообращения, что затрудняло постановку посмертного диагноза, и в итоге игнорировался признак внезапности.

Для понимания временных ограничений в определении ВСС представляется интересным исследование L. Hinkle и соавт., где было показано, что из 142 случаев смерти в 58% случаев прекращение сердечной деятельности происходило без предшествующего коллапса, когда регистрировался аритмический механизм остановки кровообращения. В 42%

случаев прекращению пульса предшествовало падение АД, что расценивалось как «смерть от острой недостаточности кровообращения». В исходе в 93% терминальных состояний, которые продолжались менее 1 ч, был документирован аритмический механизм остановки кровообращения, а в 74% аналогичных ситуаций, продолжавшихся более 1 суток, летальный исход наступал вследствие падения АД. При анализе смертей, где исходной причиной была сердечная патология, в 90% случаев непосредственной причиной остановки кровообращения являлась аритмия [3].

В исследовании С.М. Albert и соавт. было наглядно продемонстрировано, насколько вероятен аритмический механизм ВСС при временном интервале в 1 час. Изучая обстоятельства 570 смертельных исходов среди женщин вследствие кардиальных причин, авторы пришли к выводу, что определение ВСС, содержащее ограничение по времени в 1 час, представляет равную позитивную и негативную прогностическую значимость – 88% для аритмии. Это означает, что среди документированных случаев ВСС 88% были аритмическими, а среди смертельных исходов продолжительностью более 1 часа – 88% случаев не были связаны с аритмией. Специфичность данного определения для аритмического механизма соответствует 95%, а чувствительность – 73%. Приводимые цифры показывают, что чем меньше временной промежуток от манифестации симптомов до остановки сердца, тем больше вероятность, что эта остановка была следствием аритмии. И хотя не всегда ВСС и аритмическая смерть одно и то же, однако в подавляющем большинстве случаев смерть все же наступает в результате развития фатальных аритмий [4].

По этому факту приводим наиболее современную статистику, опубликованную в Национальных рекомендациях по определению риска и профилактике ВСС. Так, доля брадисистолии составляет до 15%, желудочковых тахикардий – 45 %, фибрилляций желудочков – 40% [5]. Известно достаточно много факторов, имеющих доказанную связь с возникновением ВСС, в первую очередь это мужской пол, избыточный вес, гиподинамия, дисфункция левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность, желудочковая эктопия, фибрилляция желудочков.

Патофизиологические аспекты развития фатальных аритмий

Несомненно, своевременная и успешная реваскуляризация венечных сосудов – залог восстановления нормального кровотока в сердце и предупреждения некроза миокарда, однако больные, подвергшиеся, казалось бы, наиболее рациональному и современному лечению ИБС – применению техник малых кардиохирургических вмешательств, установке стентов – определенно продолжают оставаться угрожаемыми в отношении возможности внезапной сердечной смерти. Наиболее частой причиной ВСС у данной группы пациентов является развитие реперфузионных аритмий (РА) [6]. С чем связан такой парадокс и почему надежды на такой привлекательный метод реваскуляризации, как стентирование, не оправдались? Ответы на эти вопросы можно дать при рассмотрении патофизиологических событий, происходящих в миокарде в ранний послеоперационный период после восстановления адекватного коронарного кровотока.

Еще в 1935 г. Tennant и Wiggers описали возникновение фибрилляции желудочков при внезапном восстановлении кровотока в коронарной артерии у собаки (фибрилляция при реперфузии или устранении окклюзии) [7]. Это первое лабораторное наблюдение привлекло к себе большой интерес клиницистов и экспериментаторов после того, как было установлено, что у жертв внезапной сердечной смерти (при фибрилляции желудочков) в случаях реанимации и тщательного наблюдения необязательно выявляются признаки миокардиального повреждения и инфаркта. В связи с этим было высказано предположение, что внезапная смерть (в случаях невыявления у подопытных признаков некроза миокардиальных клеток) была ускорена фибрилляцией желудочков, вызванной реперфузией, скорее всего, при разрушении тромба или резком прекращении спазма коронарной артерии.

С точки зрения современного понимания патофизиологических процессов в основе развития реперфузионного повреждения миокарда, следовательно, и РА лежат следующие механизмы, которые дополняют друг друга и взаимосвязаны:

1) неблагоприятные эффекты реоксигенации ишемизированной ткани с образовани-

ем свободных радикалов кислорода («кислородный парадокс») [8, 9, 10];

2) избыточное поступление ионов кальция (Ca^{2+}) из экстрацеллюлярного пространства внутрь КМЦ с последующим нарушением функции митохондрий;

3) накопление недоокисленных жирных кислот и снижение продукции аденозинтрифосфата (АТФ);

4) образование контрактуры кардиомиоцитов и в последующем их гибель («кальциевый парадокс») [11, 12, 13];

5) механическое повреждение кардиомиоцитов во время восстановления кровотока и др. [14, 15].

Положительное влияние кислорода на функциональное состояние сердца в раннем периоде ИМ во многом обусловлено уменьшением размера зоны ишемии и сохранением большего количества кардиомиоцитов, способных к эффективному сокращению. С другой стороны, реоксигенация является важным фактором, способствующим развитию аритмий. При образовании гидроксильного радикала (OH^\cdot), являющегося сильным окислителем и запускающего процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биомембранах кардиомиоцитов, было установлено, что под его воздействием причиной возникновения брадиаритмий и последующей остановки сердца является не повреждение сократительного миокарда и асистолия, а повреждение синусового узла и депрессия генерации в нем импульсов, то есть нарушение функции автоматизма [16].

При электрофизиологических исследованиях установлено, что повышение уровня свободных радикалов приводит к аритмогенным изменениям характеристик потенциала действия, нарушениям различных фаз деполяризации и увеличению автоматизма, которое проявляется в виде нарушений ритма [17, 18, 19].

Большое внимание в развитии реперфузионного повреждения отводится активированным полиморфноядерным лейкоцитам, которые способны продуцировать большое количество супероксидных анионов и являются источником протеиназ, в частности эластазы, коллагеназы и липооксигеназы, секретирующихся во внеклеточную среду при дегрануляции и обладающих мощным альтеративным действием на клеточные мембраны [20, 21]. Также они способствуют высвобождению

биологически активных веществ (тромбоксан, лейкотриены, активизирующий тромбоцитарный фактор), которые участвуют в локальной реакции воспаления [22]. Кроме того, значение нейтрофилов в патогенезе реперфузионного повреждения миокарда обусловлено их способностью закупоривать капилляры в зоне ишемии/реперфузии, что лежит в основе феномена no-reflow [23].

По данным ряда авторов, во время восстановления кровотока снижение коронарной перфузии приводит к возникновению аритмий и постишемической сократительной дисфункции (stunning myocardium) [24]. Это может подтверждаться тем, что при использовании скавенджеров свободных радикалов и вазодилататоров (нитропруссид натрия, дипиридамола) не происходит повышения перфузионного давления в коронарных артериях, наблюдается быстрое восстановление потенциала действия, что способствует восстановлению сократительной способности миокарда и уменьшению частоты развития аритмий [25].

Важным в отношении ионных расстройств является ранняя перегрузка клеток кальцием [26]. Содержание кальция в цитоплазме кардиомиоцитов повышается еще в период ишемии вследствие нарушения функции $\text{K}^+/\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -насосов и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменного механизма в условиях дефицита АТФ. Сразу же после реперфузии происходит ресинтез АТФ, что делает возможным возобновление обратного захвата Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом и его «перекачивание» во внеклеточную среду. Поскольку к этому времени концентрация Ca^{2+} в цитоплазме клеток оказывается значительно повышенной, амплитуда кальциевых токов резко увеличивается, что создает условия для возникновения РА.

Кроме того, установлено вымывание больших количеств лактата и ионов калия после реперфузии. Выброс K^+ во внеклеточное пространство, окружающее нормальные миокардиальные клетки, может вызвать их частичную деполяризацию и развитие ритмической пейсмекероподобной активности, напоминающей описанную Katzung и соавт. [27]. Такая активность, если она действительно присутствует в интактном миокарде, может вызвать приступы желудочковой тахикардии и фибрилляцию. Более того, вызванная K^+ частичная деполяризация затронутых миокардиальных клеток мо-

жет инактивировать потенциалы действия с быстрым ответом и увеличить число потенциалов действия с медленным ответом при проведении импульсов. Такие импульсы распространяются медленно и способствуют возникновению однонаправленного блока. Все эти события в итоге приводят к циркуляторной преждевременной деполяризации желудочков. В зависимости от размеров и количества волн, циркулирующих одновременно при преждевременном возбуждении, ритм желудочков может проявляться в диапазоне от одиночных преждевременных желудочковых комплексов (одна большая цепь циркуляции) до фибрилляции (множество небольших циркулирующих волн). Следовательно, реперфузионные нарушения ритма могут быть связаны как с механизмом циркуляции, так и с определенной автоматической активностью [28].

Еще одним важным следствием ишемии миокарда является накопление недоокисленных жирных кислот (ЖК), которые также могут быть отнесены к триггерам фатальных аритмий. Происходит это вследствие реализации следующей последовательности событий: в физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза (расщепление глюкозы до пирувата). Этого количества АТФ, образующегося в результате аэробного гликолиза, недостаточно для обеспечения полноценных обменных процессов в миокарде. Восполнение остального количества энергии происходит за счет окисления свободных жирных кислот (СЖК), распад которых при окислительном фосфорилировании обеспечивает синтез АТФ до 80%. Однако СЖК по сравнению с глюкозой – менее эффективный источник АТФ – «топливо» для сердца-насоса, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется O_2 на 10% больше [29, 30]. Выраженный дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приводит к тому, что при ишемии (резкое падение доставки кислорода) в митохондриях кардиомиоцитов накапливается большое количество недоокисленных активных форм ЖК, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования. Недоокисленные активные формы ЖК блокируют транспорт АТФ от места синтеза в

митохондриях к месту их потребления внутри клетки. Кроме того, повышенная концентрация метаболитов ЖК в митохондриях оказывает разрушительное действие на мембрану последней, что еще больше ведет к дефициту энергии, необходимой для жизнедеятельности кардиомиоцита.

Существует мнение о действии на начальном этапе восстановления кровотока дополнительного (механического) фактора повреждения мембран кардиомиоцитов в связи с их перерастяжением и разрывами [28].

Известно, что развитие ОИМ сопровождается значительной активацией симпатoadренальной системы и выбросом катехоламинов, которые участвуют в развитии процессов ишемии/реперфузии. Их воздействие приводит к дестабилизации липидного обмена в кардиомиоцитах, активируя процессы ПОЛ, нарушению регуляции тонуса сосудистого русла, изменяя микроциркуляцию миокарда. Кроме того, катехоламины оказывают непосредственное влияние на электрофизиологические параметры миокарда, активизируя эктопический автоматизм и триггерный механизм инициирования желудочковых аритмий, а также способствуют формированию петли re-entry и запуску желудочковых тахикардий и фибрилляций желудочков [31].

Суммируя вышеизложенные факты, обосновываем, что данные изменения наряду с ишемией и некрозом клеток вследствие ОИМ способствуют формированию аритмогенного субстрата, который, по современным представлениям, является зоной электрической нестабильности и характеризуется нарушением нормальных физиологических соотношений между скоростью проведения импульса и длительностью рефрактерного периода в соседствующих группах миоцитов. Это обуславливает локальные нарушения проводимости, рефрактерности и автоматизма, что приводит к формированию электрической негомогенности миокарда желудочков и в итоге к развитию жизнеугрожающих аритмий [32].

Современные рекомендации предлагают производить этот отбор на основании следующих критериев: определение систолической функции левого желудочка (фракция выброса ЛЖ 35% или менее) и сердечной недостаточности (II или III функциональный класс по классификации NYHA).

Фракция выброса ЛЖ

Наиболее значимым предиктором, выдержавшим испытание временем (более 30 лет), является фракция выброса левого желудочка. На сегодняшний день этот параметр является «золотым стандартом» для стратификации риска злокачественных аритмий. На основании данных рандомизированного исследования MADIT, показавших улучшение выживаемости у больных этой категории после установки имплантируемых кардиодефибрилляторов (ИКД), ФВ ЛЖ 35% и менее является основным показанием для имплантации ИКД у постинфарктных больных, что согласуется с современными международными рекомендациями [33].

По результатам крупного рандомизированного исследования VALIANT, влияние ФВ ЛЖ на риск развития ВСС наибольшее в первые 6 мес. после острого события. Этот факт делает параметр ФВ ЛЖ крайне чувствительным к времени, прошедшему с начала острого события (чем больше время – тем менее информативен показатель в стратификации риска ВСС) [34]. Вероятно, это связано с тем, что ФВ ЛЖ может варьироваться до известных пределов под влиянием поддерживающей медикаментозной терапии (прием β -блокаторов, ингибиторов АПФ и др.).

В то же время рандомизированное исследование DINAMIT, в которое были включены пациенты в ранние сроки (6-40 дней) после ИМ, не выявило улучшения выживаемости (в течение 30 мес.) в результате установки ИКД на основании низкой ФВ ЛЖ и нарушенной вегетативной регуляции.

Таким образом, несмотря на очевидную значимость, изолированное применение определения фракции выброса для отбора пациентов для установки ИКД не приводит к желаемому результату. Число эффективных разрядов в этой группе больных остается относительно небольшим. Среди множества источников приводятся данные, что из всех устройств, установленных лишь на основании низкой ФВ ЛЖ, срабатывает только каждое четвертое. Следовательно, такой маркер как снижение ФВ ЛЖ не является в достаточной степени чувствительным и/или специфичным из-за недостаточной чувствительности и специфичности [35].

Функциональный класс по New York Heart Association (NYHA)

Этот простой клинический показатель, отражающий степень сердечной недостаточности, немаловажен для стратификации риска и способен сохранить свою значимость в любое время, несмотря на очевидный субъективный характер. Доказано, что риск внезапной сердечной смерти выше у больных, имеющих II или III функциональный класс. У пациентов с IV ФК по NYHA ВСС встречается столь же часто, однако летальность в результате прогрессирующей сердечной недостаточности ставит аритмическую смерть на второе место по значимости [36].

Таким образом, в современных клинических рекомендациях по установке ИКД пациентам после ИМ для первичной профилактики ВСС учитываются ФВ ЛЖ 35% и менее, II или III функциональный класс по NYHA, а также время (не менее 40 дней) с момента острого события (класс I; уровень доказанности A).

Очевидно, что поиски максимально чувствительно и специфичного критерия в стратификации ВСС актуальны до сих пор. Известны следующие альтернативные критерии:

- инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием;
- мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием;
- современные эхокардиографические методики (тканевый доплер, показатели деформации (strain) и скорости деформации миокарда (strain rate));
- нейрогуморальные маркеры (маркеры перегрузки миокарда: мозговой натрийуретический пептид – B-type natriuretic peptide (BNP) и его неактивный аналог – NT-proBNP, продукты обмена коллагена) и др. [37].

Данные критерии, бесспорно, являются высокоинформативными и привлекательными с точки зрения стратификации риска ВСС. Однако внедрение в широкую клиническую практику они все же не получили. Вероятно, это связано с колоссальными денежными затратами на их проведение, неподготовленностью кадров среди медицинского персонала для работы на столь высокотехнологичном оборудовании, а также сложностью методик их проведения.

В данной работе мы предлагаем обратить внимание на более доступный, но, несмотря на это, не менее перспективный критерий, а именно на вычисление параметров турбулентности сердечного ритма. С нашей точки зрения, известный еще с 1990-х гг., он был неоправданно забыт и не до конца раскрыты все его возможности.

Турбулентность сердечного ритма

Турбулентность ритма сердца (ТСР) – барорефлекторно опосредованные краткосрочные колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС) после спонтанных желудочковых экстрасистол, ускорение ЧСС с последующим постепенным замедлением. То есть ТСР фактически служит отражением барорефлекторной чувствительности.

В 1999 году исследовательской группой под руководством G.Schmidt было замечено, что за желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) следуют короткие колебания продолжительности синусового цикла (RR интервалов), выражающиеся в краткосрочном учащении ритма с последующим урежением ЧСС и его восстановлением до прежних величин. Этот феномен впервые и послужил основой понятия «турбулентность сердечного ритма» [38]. Дальнейшие исследования позволили установить, что у пациентов после ИМ определяется другой постэкстрасистолический паттерн, а у лиц с высоким риском смерти ТСР уменьшена или даже отсутствует.

Расчет выполняется на основании колебаний длительности интервалов R–R после единичного эктопического желудочкового комплекса и оценивается при проведении стандартной методики регистрации ЭКГ и АД посредством Холтеровского мониторирования. Для этого в отличие от других методов, таких как анализ альтернации Т-волны, не требуется никаких специальных электродов или другого оборудования. ТСР описывается двумя параметрами: начало турбулентности (turbulence onset (TO)) и наклон кривой турбулентности (turbulence slope (TS)).

ТО рассчитывается по формуле (1):

$$TO = \frac{(RR1 + RR2) - (RR - 2 + RR - 1)}{(RR - 2 + RR - 1)} \times 100 \%,$$

где:

RR-2 и RR-1 – интервалы перед ЖЭ,

RR1 и RR2 – два RR интервала, следующие сразу за компенсаторной паузой.

TS определяется как максимальный положительный наклон кривой регрессии, оценивающийся по 5 и более последовательным интервалам RR в течение первых 15 RR интервалов после ЖЭ.

В норме происходит ускорение синусового ритма после ЖЭ, что находит свое отражение в отрицательном значении ТО с последующим замедлением сердечного ритма с положительным TS. $TO < 0\%$ и $TS > 2,5$ мс/RR интервала считаются показателями нормы [39]. Показатели ТСР могут быть измерены для каждой ЖЭ и представлены средним значением со стандартным отклонением [40]. Кроме того, допускается усреднение для групп ЖЭ, удовлетворяющих каким-либо критериям отбора, например нормализованному интервалу сцепления. Из анализа исключаются RR, соответствующие следующим показателям: интервалы < 300 мс, > 2000 мс, с разницей между предшествующими синусовыми интервалами > 200 мс, с отличием $> 20\%$ от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов.

Кроме того, к оценке ТСР допускаются те записи ЭКГ, в которых имеются ЖЭ с индексом преждевременности $> 20\%$ и постэкстрасистолическим интервалом, который длиннее среднего RR на 20% и более. Феномен ТСР наблюдается не только после эктопических эпизодов, он также может быть индуцирован (т.н. «индуцированная» ТСР) внутрисердечной стимуляцией в условиях электрофизиологической лаборатории или у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС) или ИКД [41]. Для пациентов в постинфарктном периоде такой подход обоснован, если не определена другая кардиальная патология, например дилатационная кардиомиопатия.

Патофизиологические основы возникновения ТСР

Конкретные патофизиологические механизмы, лежащие в основе ТСР, были в значительной степени неизвестны [42]. В последующем было установлено, что механизм развития ТСР является достаточно сложным и включает в себя обе ветви вегетативной нервной системы.

Феномен ТО связан с тем, что многочисленные ионные каналы кардиомиоцитов к моменту преждевременного эктопического сокращения еще не полностью восстановлены, что приводит к укорочению потенциала действия (ПД). Преждевременное сокращение связано с неполным диастолическим наполнением камер сердца, вследствие чего снижается ударный объем и уменьшается сократимость (механизм Франка-Старлинга). Это, в свою очередь, снижает уровень АД, приводя к активизации аортальных и каротидных барорецепторов и через барорефлекторную дугу к увеличению ЧСС. Десинхронизация сокращений желудочков при ЖЭ также имеет определенное значение.

Феномен TS можно объяснить так: с момента компенсаторной паузы медленные ионные каналы кардиомиоцитов полностью восстанавливаются, что ведет к удлинению ПД, увеличению ударного объема, повышению АД (феномен постэкстрасистолического потенцирования), а увеличенное АД через барорефлекс снижает ЧСС [43]. Таким образом, формирование ТСР схематично можно представить следующей последовательностью: ЖЭ вызывает компенсаторную паузу вследствие чего снижается АД, что через барорефлекс вызывает рост ЧСС и увеличение АД, которое (через барорефлекс) приводит к снижению ЧСС.

В отличие от описанного в общих чертах механизма, некоторые аспекты ТСР остаются невыясненными. Большинство вопросов касаются симпатовагального баланса. Так, остается спорным ответ на вопрос, что происходит при учащении синусового ритма, определяемого ТО: уходят вагусные влияния или активизируются симпатические? И в каком соотношении находятся эти системы при замедлении синусового ритма, определяемого показателем TS?

Ответы на эти вопросы крайне важны, т.к. они могут стать путем к пониманию ТСР как предиктора сердечной смерти и, следовательно, её профилактики. В некоторых исследованиях получены косвенные доказательства преобладания вагусных влияний на ТСР, одним из которых является факт устранения феномена ТСР атропином [44, 45], в то время как введение эсмолала не влияло на показатели ТСР [46]. Возможно, это объясняет сохранение

прогностической значимости данного показателя у пациентов, получающих адrenoблокаторы [47], хотя до сих пор существуют противоречивые данные об их влиянии на ТСР.

Математическая модель показала, что адrenoблокаторы снижают значения TS, хотя не влияют на ТО [48]. Однако до того как делать какие-либо заключения, необходимо учитывать т.н. феномен акцентуированного антагонизма. Симпатический и парасимпатический эффекты не просто дополняют друг друга: один компонент не может существовать без другого, при уменьшении тонуса одного снижается активность другого. К примеру, вагусные эффекты сильнее выражены при активизации симпатического тонуса, чем при его снижении. Следовательно, вклад активности симпатической нервной системы в явлении ТСР у здоровых лиц не может быть точно определен на основании исследований с использованием атропина и β -адrenoблокаторов. Тот факт, что значения TS и ТО являются независимыми факторами риска сердечной смерти, также говорит о том, что ТСР не может быть объяснена только вагусными влияниями.

Для изучения ТСР как предиктора остановки сердца были использованы данные исследования Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction (ATRAMI) [49]. В него включались пациенты, перенесшие ИМ, с меньшим риском сердечной смерти в сравнении с EMIAT, где участвовали пациенты с ФВ <40%, и MIPR, в котором пациентам проводилась тромболитическая терапия. Конечной точкой исследования ATRAMI была как фатальная, так и нефатальная остановка сердца, наблюдавшаяся у 49 пациентов (4,8%). Однофакторный анализ показал, что уровень TS и комбинация TS и ТО значительно увеличивают значение риска (4,1 и 6,9, соответственно, $p < 0,0001$ для обоих значений). На основании этого был предложен комбинированный индекс автономной функции сердца, включающий параметры ТСР (ТО, TS), ВСР (SDNN) и чувствительность барорефлекса. Обнаружено, что у пациентов с патологически измененным комбинированным индексом остановка сердца встречалась в 16,8 раза чаще, чем у лиц, у которых значения этих четырех факторов были нормальными.

Таким образом, проблема ВСС остаётся весьма актуальной и имеет огромное клиниче-

ское значение. Широкое внедрение малоинвазивного кардиохирургического лечения ИБС привело к существенному увеличению возникновения жизнеугрожающих аритмий, что требует учёта и коррекции проявляющихся при этом патофизиологических механизмов и прогнозирования вероятности возникновения ВСС.

Литература

1. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета / С. А. Бойцов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2011. – № 2. – С. 59–64.
2. 2005 American Heart Association Guidelines Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care / ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association // Circulation. – 2005 Dec. – Vol. 112, N 24, suppl. – P. IV1–203.
3. Lawrence, E. Clinical classification of cardiac deaths / E. Lawrence, Jr. M. D. Hinkle, H. T. Thaler // Circulation. – 1982. – Vol. 65, N 3. – P. 457–464.
4. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States / C. M. Albert [et al.] // Circulation. – 2003 Apr. – Vol. 107, N 16. – P. 2096–2101.
5. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / Всерос. науч. о-во специалистов по клин. электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. – М. : МАКС Пресс, 2013. – 595 с.
6. Смирнова, О. И. Турбулентность и вариабельность сердечного ритма как методы оценки риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ИБС после коронарного стентирования / О. И. Смирнова, В. А. Лоллини // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XV междунар. науч.-практ. конф., 4–5 нояб. 2015 г. – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 214–215.
7. Tennant, R. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction / R. Tennant, Cl. Wiggers // Am. J. Physiol. – 1935. – Vol. 112. – P. 351–361.
8. Амосова, Е. Н. Руководство по тромболитической терапии / Е. Н. Амосова, Я. В. Дыкун, В. Г. Мишаков. – Киев, 1998. – 162 с.
9. Пархоменко, А. Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии / А. Н. Пархоменко // Україн. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 17–25.
10. Abuja, P. M. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistant of lipoproteins / P. M. Abuja, R. Albertini // Clin. Chim. Acta. – 2001 Apr. – Vol. 306, N 1/2. – P. 1–17.
11. Ambrosio, G. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management – a review / G. Ambrosio, M. Chiariello // Am. J. Med. – 1991 Sep. – Vol. 91, N 3C. – P. 86S–88S.
12. Carmeliet, E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias / E. Carmeliet // Physiol. Rev. – 1999 Jul. – Vol. 79, N 3. – P. 917–1017.
13. Van Wagoner, D. R. Reperfusion arrhythmias: new insights into the role of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger / D. R. Van Wagoner, M. Bond // J. Moll. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33, N 12. – P. 2071–2074.
14. Myocardial damage during ischemia and reperfusion / R. Ferrari [et al.] // Eur. Heart J. – 1993 Nov. – Vol. 14, suppl. G. – P. 25–30.
15. Opie, L. H. Reperfusion injury and its pharmacological modification / L. H. Opie // Circulation. – 1989 Oct. – Vol. 80, N 4. – P. 1049–1061.
16. Bolli, R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview / R. Bolli // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1991 Mar. – Vol. 5, suppl. 2. – P. 249–268.
17. Aiello, E. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia / E. Aiello, R. Jabr, W. Cole // Circ. Res. – 1995 Jul. – Vol. 77, N 1. – P. 153–162.
18. Aufderheide, T. P. Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis / T. P. Aufderheide // Emerg. Med. Clin. North. Am. – 1998 Aug. – Vol. 16, N 3. – P. 583–600.
19. Murohara, T. Increased circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute myocardial infarction: a possible predictor of reperfusion ventricular arrhythmias / T. Murohara, S. Kamijikkoku, T. Honda // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, N 6. – P. 1861–1864.
20. Increased plasma levels of interleukin-6 and myocardial stunning after coronary reperfusion therapy / Y. Seino [et al.] // Am. J. Cardiology. – 1995 Oct. – Vol. 76, N 10. – P. 718–720.
21. Hansen, P. R. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion / P. R. Hansen // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1872–1885.
22. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction / J. Henriques [et al.] // Eur. Heart J. – 2002 Jul. – Vol. 23, N 14. – P. 1112–1117.
23. Ganz, W. Coronary blood flow and myocardial ischemia / W. Ganz // Heart disease : a textbook of cardiovascular medicine / ed. E. Braunwald. – Philadelphia : W.B. Saunders, 1997. – Ch. 36. – P. 1161–1183.
24. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion / R. Pabla [et al.] // Circ. Res. – 1996 Jan. – Vol. 78, N 1. – P. 65–72.
25. Myerburg, R. J. Recognition, clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances / R. J. Myerburg, K. M. Kessler, A. Castellanos // Alexander, R. W. Hurst's The heart, arteries and veins / R. W. Alexander, R. C. Schiant, V. Fluster. – New York : McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998. – Ch. 27. – P. 873–941.
26. Glycolytic inhibition and calcium overload as consequences of exogenously generated free radicals in rabbit hearts / M. C. Coretti [et al.] // J. Clin. Invest. – 1991 Sep. – Vol. 88, N 3. – P. 1014–1025.
27. Katzung, B. G. Effects of extracellular calcium and sodium on depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle / B. G. Katzung // Circ. Res. – 1975 Jul. – Vol. 37, N 1. – P. 118–127.
28. Долженко, М. Н. Реперфузионные аритмии: новый взгляд на старую проблему / М. Н. Долженко, Н. В.

- Довганич // Медицина неотлож. состояний. – 2008. – № 3. – С. 72–78.
29. Капелько, В. И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда / В. И. Капелько // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 55–61.
 30. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine / P. Libby [et al.]. – 8th ed. – United States : Saunders Company, 2007. – 2304 p.
 31. Бобров, В. А. Реперфузионные аритмии: механизмы развития, пути коррекции / В. А. Бобров, В. Н. Симорот // Терапевт. архив. – 1993. – Т. 65, № 9. – С. 56–62.
 32. Желудочковые нарушения ритма при остром инфаркте миокарда. Часть 2. Патогенез желудочковых нарушений ритма при остром инфаркте миокарда / А. И. Дядык [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 4. – С. 104–109.
 33. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons / A. E. Epstein [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008 May. – Vol. 51, N 21. – P. e1–e62.
 34. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop / G. I. Fishman [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, N 22. – P. 2335–2348.
 35. Camm, J. The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality / J. Camm, H. Klein, S. Nisam // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 392–397.
 36. Голухова, Е. З. Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики? / Е. З. Голухова // Креатив. кардиология. – 2008. – № 1. – С. 7–24.
 37. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий / О. И. Громова [и др.] // Креатив. кардиология. – 2012. – № 2. – С. 30–46.
 38. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt [et al.] // Lancet. – 1999 Apr. – Vol. 353, N 9162. – P. 1390–1396.
 39. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence / M. A. Watanabe [et al.] // Circulation. – 2002 Jul. – Vol. 106, N 3. – P. 325–330.
 40. Watanabe, M. A. Heart rate turbulence in the spontaneous ventricular tachyarrhythmia database / M. A. Watanabe, M. E. Josephson // PACE. – 2000. – Vol. 23, part II. – P. 686.
 41. Turbulence jump – a new descriptor of heart-rate turbulence after paced premature ventricular beats. A study in dilated cardiomyopathy patients / A. Berkowitsch [et al.] // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22, suppl. 547. – P. 2941.
 42. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity / N. M. Segerson [et al.] // Heart Rhythm. – 2007 Mar. – Vol. 4, N 3. – P. 284–289.
 43. Hemodynamics and auto-nomic control of heart rate turbulence / D. Wichterle [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006 Mar. – Vol. 17, N 3. – P. 286–291.
 44. Effect of vagus blockade with atropine on heart rate turbulence / N. Güttler [et al.] // PACE. – 2001. – Vol. 24, N 4, part II. – P. 625.
 45. Effect of atropine on heart rate turbulence / J. E. Marine [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89. – P. 767–769.
 46. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis / L. Y. Lin [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002 May. – Vol. 13, N 5. – P. 427–431.
 47. Heart rate turbulence in post-MI patients on and off β -blockers / G. Schmidt [et al.] // PACE. – 2000. – Vol. 23, part II. – P. 619.
 48. Blunted arterial baroreflex causes «pathological» heart rate turbulence / R. Mrowka [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2000 Oct. – Vol. 279, N 4. – P. 1171–1175.
 49. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy) / A. Ghuran [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002 Jan. – Vol. 89, N 2. – P. 184–190.

Поступила 23.08.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, Akinina SA, Furmenko GI. Sudden cardiac death in patients with CHD: prevalence, detection and problems of statistical accounting. Ros Kardiolog Zhurn. 2011;(2):59-64. (In Russ.)
2. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. American Heart Association Guidelines Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2005 Dec 13;112(24 Suppl):IV1-203.
3. Lawrence E, Hinkle JrMD, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. Circulation. 1982;65(3):457-64. doi:10.1161/01.CIR.65.3.457
4. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. Circulation. 2003 Apr;107(16):2096-101. doi:10.1161/01.CIR.0000065223.21530.11.
5. Vseros Nauch O-vo Spetsialistov po Klinich Elektrofiziologii Aritmologii i Kardiostimulatsii. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable cardioverter. Moscow, RF: MAKSS Press; 2013. 595 p. (In Russ.)
6. Smirnova OI, Lollini VA. Turbulence and heart rate

- variability as methods for risk assessment of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease after coronary stenting. V: Studencheskaia meditsinskaia nauka XXI veka: materialy XV mezhdunar nauch-prakt konf, 4-5 noiab 2015 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2015. P. 214-5. (In Russ.)
7. Tennant R, Wiggers Cl. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol.* 1935;112:351-61.
8. Amosova EN, Dykun YaV, Mishalov VG. A guideline to thrombolytic therapy. Kiev, Ukraine; 1998. 162 p. (In Russ.)
9. Parkhomenko AN. Phenomenon of unrestored blood flow in patients with acute coronary syndrome and the possible ways of improving tissue perfusion. *Ukraïn Kardiolog Zhurn.* 2007;(5):17-25. (In Russ.)
10. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistant of lipoproteins. *Clin Chim Acta.* 2001 Apr;306(1-2):1-17.
11. Ambrosio G, Chiariello M. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management – a review. *Am J Med.* 1991 Sep;91(3C):86S-88S.
12. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev.* 1999 Jul;79(3):917-1017.
13. Van Wagoner DR, Bond M. Reperfusion arrhythmias: new insights into the role of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *J Moll Cell Cardiol.* 2001;33(12):2071-4. doi:10.1006/jmcc.2001.1470
14. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Alfieri O, Visioli O. Myocardial damage during ischemia and reperfusion. *Eur Heart J.* 1993 Nov;14(Suppl G):25-30. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_G.25
15. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacological modification. *Circulation.* 1989 Oct;80(4):1049-62.
16. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991 Mar;5 Suppl 2:249-68.
17. Aiello E, Jabr R, Cole W. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. *Circ Res.* 1995 Jul;77(1):153-62.
18. Aufderheide TP. Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis. *Emerg Med Clin North Am.* 1998 Aug;16(3):583-600.
19. Murohara T, Kamijikkoku S, Honda T. Increased circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute myocardial infarction: a possible predictor of reperfusion ventricular arrhythmias. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):1861-4.
20. Seino Y, Setsuta K, Tomita Y, Nejima J, Takano T, Hayakawa H. Increased plasma levels of interleukin-6 and myocardial stunning after coronary reperfusion therapy. *Am J Cardiol.* 1995 Oct 1;76(10):718-20.
21. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1995;91:1872-1885.
22. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002 Jul;23(14):1112-7.
23. Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. Chapter 36, Ganz W. Coronary blood flow and myocardial ischemia; p. 1161-83.
24. Pabla R, Buda AJ, Flynn DM, Blessé SA, Shin AM, Curtis MJ, et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion. *Circ Res.* 1996 Jan;78(1):65-72.
25. Alexander RW, Schiant RC, Fluster V. Hurst's The heart, arteries and veins. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998. Chapter 27, Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Recognition, clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances; p. 873-941.
26. Corretti MC, Koretsune Y, Kusuoka H, Chacko VP, Zweier JL, Marban E. Glycolytic inhibition and calcium overload as consequences of exogenously generated free radicals in rabbit hearts. *J Clin Invest.* 1991 Sep;88(3):1014-25. doi: 10.1172/JCI115361
27. Katzung BG. Effects of extracellular calcium and sodium on depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle. *Circ Res.* 1975 Jul;37(1):118-27.
28. Dolzhenko MN, Dovganich NV. Reperfusion arrhythmias: a new view at an old problem. *Meditsina Neotlozh Sostoianii.* 2008;(3):72-8. (In Russ.)
29. Kapelko VI. Evolution of concepts and metabolic basis of ischemic myocardial dysfunction. *Kardiologiya.* 2005;(9):55-61. (In Russ.)
30. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. United States: Saunders Company; 2007. 2304 p.
31. Bobrov VA, Simorot VN. Reperfusion arrhythmia: mechanisms of development, the ways of correction. *Terapevt Arkhiv.* 1993;65(9):56-62. (In Russ.)
32. Dyadyk AI, Bagriy AE, Prikolota OA, Vishnevetskiy IV, Zhukov KV. Ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. Part 2. The pathogenesis of ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Ukr Kardiolog Zhurn.* 2001;(4):104-9. (In Russ.)
33. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May;51(21):e1-62. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.032.
34. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation.* 2010 Nov 30;122(22):2335-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976092.
35. Camm J, Klein H, Nisam S. The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality. *Eur Heart J.* 2007;28:392-7.
36. Golukhova EZ. Do the results of randomized trials change our understanding of the potential predictors and the ways of prevention? *Kreativ Kardiologiya.* 2008;(1):7-24. (In Russ.)

37. Gromova OI, Aleksandrova SA, Makarenko VN, Golukhova EZ. Modern predictors of life-threatening arrhythmias. *Kreativ Kardiologii*. 2012;(2):30-46. (In Russ.)
38. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999 Apr;353(9162):1390-6.
39. Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, Josephson ME. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation*. 2002 Jul;106(3):325-30.
40. Watanabe MA, Josephson ME. Heart rate turbulence in the spontaneous ventricular tachyarrhythmia database. *PACE*. 2000;23 Part II:686.
41. Berkowitsch A, Guettler N, Neumann T, Vukajlovic D, Schulte B, Neuzner J, et al. Turbulence jump – a new descriptor of heart-rate turbulence after paced premature ventricular beats. A study in dilated cardiomyopathy patients. *European Heart J*. 2001;22 Suppl 547:2941.
42. Segerson NM, Wasmund SL, Abedin M, Pai RK, Daccarett M, Akoum N. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity. *Heart Rhythm*. 2007 Mar;4(3):284-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.10.020
43. Wichterle D, Melenovsky V, Simek J, Malik J, Malik M. Hemodynamics and auto-nomic control of heart rate turbulence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Mar;17(3):286-91. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.00330.x
44. Güttler N, Vukajlovic D, Berkowitsch A, Schulte B, Erdogan A, Carlsson J, et al. Effect of vagus blockade with atropine on heart rate turbulence. *PACE*. 2001;24(4 Part II):625.
45. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol*. 2002;89:767-9.
46. Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 May;13(5):427-31.
47. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Camm AJ, Schömig A. Heart rate turbulence in post-MI patients on and off β -blockers. *PACE*. 2000;23 Part II:619.
48. Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes «pathological» heart rate turbulence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Oct;279(4):R1171-5.
49. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT Jr, Camm AJ, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol*. 2002 Jan;89(2):184-90.

Submitted 23.08.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Лоллини В.А. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Лоллини С.В. – к.б.н., доцент кафедры общей гигиены и экологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Смирнова О.И. – врач отделения анестезиологии и реанимации, Новополоцкая городская больница.

Information about authors:

Lollini V.A. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine No.1, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lollini S.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General Hygiene & Ecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Smirnova O.I. – physician of the Department of Anesthesiology & Resuscitation, Novopolotsk City Hospital.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1. E-mail: v.a.lol@mail.ru – Лоллини Владимир Альбертович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No.1. E-mail: v.a.lol@mail.ru – Lollini Vladimir A.

© БЕЛАЙ С.И., ДОВБЫШ М.А., БЕЛАЙ И.М., 2016

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.5.19>

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: АКТУАЛЬНОСТЬ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

БЕЛАЙ С.И., ДОВБЫШ М.А., БЕЛАЙ И.М.

Запорожский государственный медицинский университет, г.Запорожье, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 19-26.

UROLITHIASIS: URGENCY OF THIS MATTER AND PROSPECTS FOR ITS DEVELOPMENT

BILAI S.I., DOVBYSH M.A., BILAI I.M.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(5):19-26.

Резюме.

Мочекаменная болезнь (МКБ), иначе называемая уролитиаз, является одним из самых распространенных и частых заболеваний в мире (5-10%), встречается чаще всего у пациентов трудоспособного возраста. Понятие «мочекаменная болезнь» подразумевает нарушение обмена веществ, вызванное различными эндогенными и/или экзогенными причинами (включая наследственный характер) и характеризующееся наличием камня(ей) в почках и мочевых путях, которое проявляет склонность к рецидивам и нередко тяжелому упорному течению. В качестве ведущих факторов литогенеза определены: концентрация в моче литогенных ионов; дефицит ингибиторов кристаллизации и агрегации кристаллов; наличие в моче активаторов камнеобразования; локальные изменения в почках. Существует большое количество методов диагностики уролитиаза – лабораторные и инструментальные. Лечение МКБ делится на консервативное и хирургическое. Консервативная терапия подразумевает под собой применение медикаментозных препаратов. В комплексе с медикаментозным лечением применяют также физические методы лечения: диатермические токи, лазеротерапия, вибротерапия, амплипульсные токи и др. Как один из возможных методов лечения используется растворение конкрементов (чрескожное, пероральное). Свое применение нашли хирургические техники лечения больных с МКБ (эндоскопические, открытые операции, дистанционная литотрипсия). Особое внимание уделено рациональной, селективной метафилактике нефролитиаза, основанной на диагностике метаболических нарушений и направленной на нормализацию биохимических показателей в моче. Чрезвычайно важной рекомендацией Европейской Ассоциации Урологов (ЕАУ) является обязательное проведение оценки химического состава камней для профилактики рецидивирования МКБ. Помимо этого, для профилактики рецидивирования рекомендуется метаболическая диагностика с последующей коррекцией выявленных метаболических нарушений.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, камнеобразование, диагностика, лечение.

Abstract.

Urolithiasis, otherwise known as nephrolithiasis, is one of the most common and frequent diseases in the world (5-10%), it most often occurring in patients of the able-bodied age. The concept of «urolithiasis» implies the metabolic disturbance caused by a variety of endogenous and / or exogenous factors (including heredity) and is characterized by the presence of stone(s) in the kidneys and the urinary tract, which shows the predisposition to relapse and not infrequently persistent heavy course. The leading factors of lithogenesis are: the concentration of lithogenic ions in the urine; deficiency of crystallization and crystals aggregation inhibitors; the presence in the urine of stone formation activators; local changes in the kidneys. There are many methods for diagnosis of urolithiasis – laboratory and instrumental ones. Treatment of urolithiasis is divided into conservative and surgical. Conservative treatment implicates the use of drugs. In combination with medical treatment physical methods of treatment are also used: diathermic currents, laser, vibration therapy, amplitulse and others. As one of the possible methods of treatment the hemolytic dissolution of stones (transdermal, oral) is applied. There are a lot of surgical techniques

of urolithiasis patients treatment (endoscopic, open surgery, distant lithotripsy). Particular attention is paid to the rational, selective metaphylaxis of nephrolithiasis, based on the diagnosing of metabolic disturbances and aimed at the normalization of biochemical parameters in the urine. An extremely important recommendation of European Association of Urologists for the prevention of urolithiasis relapse is mandatory assessment of the chemical composition of the stones. Besides, the research of various components of the metabolic processes and diverse biochemical tests with subsequent correction of the revealed metabolic disorders are recommended for the recurrence prevention.

Key words: urolithiasis, stone formation, diagnosing, treatment.

Мочекаменная болезнь (МКБ), иначе называемая уролитиаз, является одним из самых распространенных и частых заболеваний в мире, развиваясь чаще всего у лиц трудоспособного возраста. По данным ученых разных стран мира, количество больных, страдающих МКБ, различно. Например, российские ученые показали, что количество таких больных составляет 3,5-9,6% населения планеты. Больные уролитиазом составляют 30-40% больных урологического стационара и около 70% поступающих в урологические отделения в экстренном порядке [1]. Шведские ученые установили, что количество больных колеблется от 5 до 10% (в зависимости от географии места жительства), причем в Европе ежегодно заболевают около 2000 человек на 1 млн. жителей (то есть около 0,1-0,4% всего населения) [2]. Есть данные о заболеваемости МКБ в Соединенных Штатах Америки, пик которой пришелся на 1980-1994 гг., что связано с расой, этническим происхождением и регионом жительства [3]. В Великобритании МКБ является серьезной проблемой, на 2010 год количество больных составляло около 1,2% населения, а количество имевших в анамнезе МКБ составило около 720 тысяч человек [4].

Понятие «мочекаменная болезнь» подразумевает нарушение обмена веществ, вызванное различными эндогенными и/или экзогенными причинами (включая наследственный характер) и характеризующееся наличием камня(ей) в почках и мочевых путях, которое проявляет склонность к рецидивам и нередко тяжелому упорному течению. При этом выделяют два типа процессов камнеобразования: а) формального генеза (кристаллизационная и коллоидная теории); б) каузального генеза (влияние экзогенных и эндогенных факторов).

К предрасполагающим факторам развития МКБ можно отнести: а) климатические и географические влияния; б) социально-бы-

товые условия; с) профессию; d) генетические заболевания (ферменто- и тубулопатии) человека [1]. Высокий риск камнеобразования, согласно рекомендациям ЕАУ по уролитиазу, имеется при:

1. Общих факторах (наличии МКБ у детей и подростков, семейной наследственной форме уролитиаза, нарушении обмена кальция и образование уратов, образование камней инфекционного происхождения, наличие единственной почки).

2. Болезнях, ассоциированных с камнеобразованием (гиперпаратиреоз, нефрокальциноз, патология ЖКТ (мальабсорбция, болезнь Крона), саркоидоз).

3. Генетически обусловленных нарушениях (цистинурия типов А, В, С; первичная оксалатурия; обменные нарушения 2,8-дигидроксиаденина; ксантинурия; синдром Леша-Нихана и др.).

4. Приеме препаратов, приводящих к камнеобразованию.

5. Аномалиях строения мочевыделительной системы (обструкция мочеточника, лоханочные дивертикулы и кисты, мочепузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс, уретероцеле, нейрогенная мочепузырная дисфункция и др.) [5].

В качестве ведущих факторов литогенеза определены: концентрация в моче литогенных ионов; дефицит ингибиторов кристаллизации и агрегации кристаллов; наличие в моче активаторов камнеобразования; локальные изменения в почках. Ведущими этиопатогенетическими факторами признаны:

- перенасыщение мочи камнеобразующими компонентами;
- колебания кислотности мочи и диуреза;
- инфекции мочевыводящих путей;
- анатомические изменения мочевыделительной системы;
- нефроптоз и другие причины ведущие

к нарушению оттока мочи из почек;

- метаболические нарушения (гиперкальциурия, гипероксалурия, гиперурикозурия, гиперцистинурия);

- сосудистые нарушения в почке и в организме в целом;

- длительный прием препаратов, способствующих камнеобразованию (препараты кальция, витамин D, ацетазоламид, триамтерен и др.) [6].

Современная классификация мочекаменной болезни по МКБ 10 представлена ниже:

1. Классификация мочекаменной болезни (N20-23):

- камни почки и мочеточника;
- камни нижних отделов мочевых путей;
- камни путей при других заболеваниях, классифицированных в других рубриках;
- почечная колика.

2. Классификация обменных нарушений в урологии:

- нарушение обмена пуринов и пиримидинов (E 79);

- нарушения минерального обмена (E83);

- другие нарушения обмена веществ (E88) [7].

По современным данным, в 9-17% случаев [8] поражение почек (чашечки, лоханки) имеет двухсторонний характер, помимо этого камни локализуются в других отделах мочевыделительной системы, например в мочеточниках, мочевом пузыре и мочеиспускательном канале [9]. Важнейшими симптомами при МКБ являются: болевой синдром, дизурия, гематурия, возможно появление пиурии или лейкоцитурии [6].

Важным аспектом патогенеза МКБ являются биохимические процессы, связанные с нарушением обмена мочевой кислоты, контролируемый на генетическом уровне. Накопление мочевой кислоты в организме возможно при ускоренном включении аммиака в метаболиты для построения пуринового ядра, уменьшении выделения пуринов вследствие усиленной реабсорбции уратов и понижении выделения мочевой кислоты вследствие нарушения функции печени и аккумуляирования уратов. При нарушении пуринового обмена возникает гиперпродукция мочевой кислоты, проявляющаяся гиперурикемией и гиперурикурией. При нарушении метаболизма пуринов в почках могут образовываться конкременты,

состоящие из мочевой кислоты, солей мочевой кислоты, ксантина [10].

Существует большое количество методов диагностики уrolитиаза. Для комплексного обследования в рекомендациях ЕАУ описаны следующие методы диагностики:

1. Лабораторные:

- анализ мочи (эритроциты, лейкоциты, нитриты, кислотность мочи и др.);

- микроскопия мочи;

- исследование крови (креатинин, мочевая кислота, ионизированный кальций, натрий, калий, клеточный состав, С-реактивный белок, коагуляционные тесты (Международное Нормализованное Отношение, Частичное Тромбопластиновое Время)).

2. Инструментальные методы:

- рентген-дифракционное исследование;

- инфракрасная спектроскопия;

- при изъятии камней из организма — экспертная поляризационная микроскопия с химическим исследованием вышедших из организма камней [5].

Для ученых основными методами диагностики, помимо сбора анамнеза, жалоб и физикального обследования, являются:

- ультразвуковое сканирование почек,

- рентгенисследование (в т.ч. обзорная рентгенография, экскреторная урография, уретеропиелогграфия, пневмопиелогграфия),

- диагностическая ретроградная эндоскопическая уретеропиелоскопия,

- ядерно-магнитно-резонансное исследование,

- компьютерная томография (КТ),

- радиоизотопное исследование (динамическая нефросцинтиграфия).

- ангиографическое исследование,

- лабораторные исследования (развернутый клинический анализ крови; функциональные показатели крови — мочевины, креатинина, клиренс эндогенного креатинина; мочевая кислота и кальций в крови и моче, уровень белка в моче, удельный вес мочи; посев мочи на микрофлору и определение ее чувствительности к антибиотикам).

Лечение МКБ делится на консервативное и хирургическое. Консервативная терапия подразумевает под собой применение медикаментозных препаратов. К примеру, для расслабления мышц мочевыводящих путей необ-

ходимо ингибирование насосов кальциевого канала или блокада альфа-1 рецепторов. В связи с этим применяют такие группы препаратов:

- альфа-блокаторы с уровнем эффективности – 1В (тамсулозин, доксазозин, теразозин, альфузозин, силодозин);

- блокаторы кальциевых каналов (доказан эффект только у нифедипина – 1А).

Препараты группы кортикостероидов совместно с препаратами группы альфа — блокаторов имеют эффект гораздо лучший (1В), нежели при монотерапии альфа – блокаторами, а кортикостероиды при монотерапии являются неэффективными [5].

Относительно этих трех групп препаратов проводились рандомизированные контролируемые исследования – MEDLINE, Pre-MEDLINE, CINANL, EMBASE, которые показали, что данные препараты являются достаточно эффективными. В зависимости от индивидуального подхода, с их помощью можно даже избежать хирургического вмешательства [11]. В условиях скорой помощи применение тамсулозина совместно с ибупрофеном и оксикодоном оказалось гораздо эффективнее, чем отдельное применение ибупрофена с оксикодоном [12], к тому же это наиболее часто используемый препарат в рандомизированных контролируемых исследованиях, особенно при применении в комбинации с ощелачиванием [5].

В настоящее время преимущество в лечении отдается консервативной терапии, поскольку хирургическое лечение «избавит больного только от камня», а необходимо влияние на все биохимические процессы камнеобразования. В качестве медикаментозной терапии применяют такие препараты: при наличии камня размером до 0,5 см – группа терпенов (цистенал, артемизол, ависан и др.), препараты которой оказывают бактериостатическое, спазмолитическое и седативное действие. Применяют также экстракт марены красильной, окисляющей мочу и обладающей диуретическими и спазмолитическими свойствами. Особенно актуальны эти препараты после проведения дистанционной литотрипсии (фрагментации камней) и отсутствии симптомов обструктивного пиелонефрита. Для купирования почечной колики необходимо специфическое лечение, при котором приме-

няют тепловые процедуры, препараты группы анальгетиков и спазмолитиков (диклофенак, баралгин, промедол, платифиллин, папаверин и др.), а также катетеризацию и стентирование мочеочника [9].

При различных видах нарушения обмена веществ имеет значение назначение патогенетического лечения, влияющего на эти процессы:

1. При нарушении пуринового обмена и уратных камнях рекомендуется применение диеты, способствующей снижению уровня мочевой кислоты, медикаментозной терапии: ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол), урикуретики (бензбромарон) и цитратные смеси (блемарен, уралит У).

2. При нарушении щавелевокислого обмена и кальций-оксалатных камнях — также применение диеты с ограниченным введением щавелевой кислоты, медикаменты— витамин В6, препараты магния.

3. При гиперкальциемии рекомендуется назначение тиазидов (гидрохлортиазид) и дифосфонатов (этидроновая кислота).

4. Лечение фосфатурии предусматривает диету с низким содержанием кальция, применяют дифосфонаты (этидроновая кислота), хлористоводородную кислоту, бензойную кислоту, хлорид аммония.

5. При кристаллурии фосфатов и цистинных камнях – ежедневно 3 литра жидкости, цитратные смеси – «золотой стандарт» консервативной терапии, обеспечивающий дозозависимое ощелачивание мочи без изменения кислотно-основного баланса крови [10]), спазмолитики и анальгетики по показаниям.

В лечении МКБ применяют фитотерапию: плод можжевельника, лист толокнянки, траву хвоща полевого, лист ортосифона, настои кукурузных рылец и шиповника и др., в качестве официальных растительных диуретиков используют: уролесан, цистон, леспенефрил, олимонтин и т.д. Эффективное использование данной группы препаратов совместно с физиотерапевтическими процедурами требует применения антибактериальных препаратов – производных нитрофурана, группы пенициллина при кислой реакции мочи, при щелочной и нейтральной – стрептомицина сульфата, эритромицина, неомицина (для профилактики инфекции или лечения «инфекционных» камней) [13] и дезинтоксикационной терапии [9].

При нахождении камней в мочеточниках рекомендован препарат группы блокаторов альфа-1а-адренергических рецепторов – силodosин, который оказался эффективным для «камнеизгоняющей» терапии и играет важную роль в облегчении прохождения дистальных мочеточниковых камней. Это гарантирует проведение дополнительных будущих исследований препарата для осуществления периферического устранения камней [14].

Исследования на лабораторных мышах показали положительный эффект L-цистина диметил эстер (ЦДМЭ) как ингибитора роста цистиновых камней, что делает жизнеспособной версию о дальнейшем исследовании ЦДМЭ для лечения цистиновой МКБ [15].

С 1980-х годов развивался метод экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭТВЛ), который достиг высоких результатов, но возможность его применения ограничена размерами, локализацией, массой и составом камней, а также индивидуальными особенностями больного [5,17,18]. Также определена высокая эффективность лечения при применении препарата тамсулозина после ЭТВЛ, что позволяет снизить применение анальгетиков после этой процедуры [19].

Свое применение нашли хирургические техники лечения больных с МКБ. Среди хирургических методов лечения особое место занимают эндоурологические техники, например чрескожная нефролитотомия [20], в т.ч. 2-этапная УЗ-доплер-подконтрольная дилатация мочевыводящих трактов [21], уретерореноскопия [22]. Также применяют открытую и лапароскопическую хирургию, которая больше подходит в некоторых клинических случаях [23]. Уретероскопические операции являются наиболее простыми, действенными и производительными вмешательствами, особенно в амбулаторных условиях, о чем свидетельствуют скандинавские данные пятилетнего эксперимента [24]. В нашей стране используются различные хирургические техники, включая пиелолитотомию, нефролитотомию (в том числе секционную; проведены эксперименты по использованию УЗ – подконтрольной баллонной дилатации при чрескожной нефролитотомии (ЧКНЛ) [24]), уретеролитотомию. Также применяют рентгенэндоскопические методики удаления камней (трансуретральная рентгенэндоскопическая эндохирургия (уретеролито-

экстракция, например, с помощью петли Цейса и корзинки Dormia [8], трансуретральная уретеролитотрипсия и литоэкстракция, перкутанная рентгенэндоскопическая хирургия (нефролитотрипсия (в том числе в позиции на спине [26]) и нефролитоэкстракция)) и дистанционная ударно-волновая литотрипсия [9, 27]. Все оперативные методики подразделяются на: дистанционную ударно-волновую литотрипсию, чрескожную и трансуретральную эндоскопическую хирургию, лапароскопическое удаление камней, открытое оперативное вмешательство. А также существует классификация по методам лечения в зависимости от размера конкремента (более или менее 20 мм.), его качеств (рентгенопозитивные, инфицированные, мочекислые/уратные, цистиновые) и уровня локализации в мочевыводящих путях [8].

Очень быстро развиваются лазерные методики разрушения камней, особенно те, которые используют оптико-акустический эффект (разрушение камня кавитацией пузырька водяного пара, который образуется при взаимодействии лазерного излучения с поверхностью камня). В случае использования этого эффекта лазерное излучение безвредно для окружающих тканей, что резко снижает риск повреждения почек или слизистой оболочки мочевого пузыря и мочеточника [28].

Подтверждением неэффективности монохирургического лечения являются такие данные: после оперативного лечения установлено, что у 7-10% пациентов рецидив возникает в течение года, у 35% – в течение 5 лет и у 50% больных рецидив диагностируется в течение 10 лет после элиминации конкремента [29]. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения обязательной постоперационной диагностики метаболических нарушений, соответствующей терапии и наблюдения. Это подтверждает следующее исследование: у больных, которые получали коррекцию метаболических нарушений, рецидив наблюдался лишь у 15% в течение 10 лет с одиночными почечными камнями и у 30% с первично множественными камнями. По данным других авторов, рецидив зафиксирован у 34% больных в течение 10 лет при медикаментозной коррекции и у 61% больных при соблюдении только диетических рекомендаций. Результаты этих исследований указывают на важность рациональной, селективной метафилактики

нефролитиаза, основанной на диагностике метаболических нарушений и направленной на нормализацию биохимических показателей в моче [30].

В связи с этим, одной из чрезвычайно важных рекомендаций ЕАУ относительно профилактики рецидивирования МКБ является обязательное проведение оценки химического состава камней [31]. Помимо этого, для профилактики рецидивирования рекомендуется исследование различных компонентов метаболических процессов и многообразных биохимических тестов [32] с последующей коррекцией выявленных метаболических нарушений [33].

В рекомендациях ЕАУ (2016 год) для быстрой и точной диагностики рекомендуется низкодозовая КТ, а при лечении – способствовать самостоятельному отхождению камня [34].

Литература

1. Борисов, В. В. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников : учеб. пособие / В. В. Борисов, Н. К. Дзеранов. – Москва, 2011. – 96 с.
2. Tiselius, H. G. Stone incidence and prevention / H. G. Tiselius // *Braz. J. Urol.* – 2000 Sep. – Vol. 26, N 5. – P. 452–462.
3. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994 / K. K. Stamatelou [et al.] // *Kidney Int.* – 2003 May. – Vol. 63, N 5. – P. 1817–1823.
4. An update and practical guide to renal stone management / N. Johri [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 116, N 3. – P. c159–c171.
5. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis / C. Turk [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016 Mar. – Vol. 69, N 3. – P. 475–482.
6. 6. Урологія : навчальний посібник / С. М. Шамраєв [та ін.]. – Донецьк : Каштан, 2010. – 144 с.
7. История создания клинко-статистической классификации мочекаменной болезни МКБ-10 (обзор литературы) / О. И. Аполихин [и др.] // *Вестн. РНЦРР МЗ РФ*. – 2011. – № 11.
8. Урологія : учебник / под ред. Н. А. Лопаткина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 816 с.
9. Урологія : учеб. для вузов / под ред. Н. А. Лопаткина. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 520 с.
10. Саенко, В. С. Современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни / В. С. Саенко // *Эффектив. Фармакотерапия*. – 2013. – № 16. – С. 64–70.
11. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis / J. M. Hollingsworth [et al.] // *Lancet*. – 2006 Sep. – Vol. 368, N 9542. – P. 1171–1179.
12. Tamsulosin for ureteral stones in the emergency department: a randomized, controlled trial / R. M. Ferre [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2009 Sep. – Vol. 54, N 3. – P. 432–439.
13. Осипова, О. В. Конспект лекций по урологии / О. В. Осипова. – Москва : Эксмо, 2008. – 160 с.
14. Silodosin to Facilitate Passage of Ureteral Stones: A Multi-institutional, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial / R. L. Sur [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015 May. – Vol. 67, N 5. – P. 959–964.
15. Novel cystine ester mimics for the treatment of cystinuria-induced urolithiasis in a knockout mouse model / A. Sahota [et al.] // *Urology*. – 2014 Nov. – Vol. 84, N 5. – P. 1249, e9–15.
16. New potential solutions for the chemolysis of urinary phosphate calculi determined by an in vitro study / J. Zhang [et al.] // *Urolithiasis*. – 2015 Apr. – Vol. 43, N 2. – P. 147–153.
17. Shock wave lithotripsy outcomes for lower pole and non-lower pole stones from a university teaching hospital: Parallel group comparison during the same time period / R. Geraghty [et al.] // *Urol. Ann.* – 2015 Jan-Mar. – Vol. 7, N 1. – P. 46–48.
18. Iguchi, T. Bone and Calcium Research Update 2015. Clinical update of urolithiasis - ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy) / T. Iguchi, T. Nakatani // *Clin. Calcium*. – 2015 Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 97–104.
19. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones / G. L. Gravina [et al.] // *Urology*. – 2005 Jul. – Vol. 66, N 1. – P. 24–28.
20. Knoll, T. Surgical Atlas. Percutaneous nephrolithotomy: the Mannheim technique / T. Knoll, M. S. Michel, P. Alken // *BJU Int.* – 2007 Jan. – Vol. 99, N 1. – P. 213–231.
21. Doppler ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy with two-step tract dilation for management of complex renal stones / Y. Xu [et al.] // *Urology*. – 2012 Jun. – Vol. 79, N 6. – P. 1247–1251. doi: 10.1016/j.urology.2011.12.027.
22. Mitchell, S. First digital flexible ureterorenoscope: initial experience / S. Mitchell, E. Havranek, A. Patel // *J. Endourol.* – 2008 Jan. – Vol. 22, N 1. – P. 47–50.
23. Laparoscopic and open stone surgery / M. Hruza [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2010 Mar. – Vol. 82, N 1. – P. 64–71.
24. Outpatient endoscopic treatment of ureteric stones: Five years' experience in a self-contained outpatient surgery unit / J. Kirkegard [et al.] // *Scand. J. Urol.* – 2015. – Vol. 49, N 5. – P. 395–399.
25. 'X-ray'-free balloon dilation for totally ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy / T. Zhou [et al.] // *Urolithiasis*. – 2015 Apr. – Vol. 43, N 2. – P. 189–195.
26. Комяков, Б. К. Перкутанная нефролитотрипсия в положении больного на спине / Б. К. Комяков, Б. Г. Гулиев // *Урологія*. – 2012. – № 4. – С. 60–64.
27. Возіанов, О. Ф. Урологія : підручник / О. Ф. Возіанов, О. В. Люлько. – Дніпропетровськ : Дніпро-VAL, 2002. – 830 с.
28. Сравнительное исследование эффективности электроимпульсного и лазерного литотрипторов in vitro / А. Г. Мартон [и др.] // *Урологія*. – 2013. – № 2. – С.

70–78.

29. Мочекаменная болезнь: современные методы диагностики и лечения : руководство / под ред. Ю. Г. Аляева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 216 с.
30. Пути оптимизации определения солевого состава конкрементов при мочекаменной болезни / П. В. Глыбочко [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 59–62.
31. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines / A. Skolarikos [et al.] // Eur. Urol. – 2015 Apr. – Vol. 67, N 4. – P. 750–

763.

32. Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do / J. Letendre [et al.] // World J. Urol. – 2015 Feb. – Vol. 33, N 2. – P. 171–178.
33. Menditto, V. G. Metaphylaxis of urolithiasis / V. G. Menditto, G. Milanese, G. Muzzonigro // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2009 Mar. – Vol. 81, N 1. – P. 32–39.
34. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis / C. Turk [et al.] // Eur. Urol. – 2016 Mar. – Vol. 69, N 3. – P. 468–474.

Поступила 22.06.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Borisov VV, Dzeranov NK. Urolithiasis. Treatment of patients with kidney and ureter stones. Moscow, RF; 2011. 96 p. (In Russ.)
2. Tiselius HG. Stone incidence and prevention. Braz J Urol. 2000 Sep;26(5):452-62.
3. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney Int. 2003 May;63(5):1817-23. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x.
4. Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. Nephron Clin Pract. 2010;116(3):c159-71. doi: 10.1159/000317196.
5. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041.
6. Shamraev SM, Krivobok OG, Vinentsov YuO, Zolotukhin SC. Urologiia: navchal'nii posibnik [Urology: a textbook] S. M. Shamraev [et al.]. Donetsk, Ukraine: Kashtan; 2010. 144 p. (In Russ.)
7. Apolikhin OI, Dzeranov NK, Sivkov AV, Kakorina EP, Keshishev NG. The history of creation of clinical-statistical classification of urolithiasis ICD-10 (review of literature). Vestn RNTsRR MZ RF. 2011;(11). (In Russ.)
8. Lopatkin NA, red. Urologiia: posibnik [Urology: a textbook]. 7-ed, pererab i dop. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2011. 816 p. (In Russ.)
9. Lopatkin NA, red. Urologiia: ucheb dlia vuzov [Urology: a textbook for higher education institutions]. 5-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: GEOTAR-MED; 2004. 520 p. (In Russ.)
10. Saenko VS. A current view at the conservative treatment of urolithiasis. Effektiv Farmakoterapiia. 2013;(16):64-70. (In Russ.)
11. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, Hollenbeck BK. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. Lancet. 2006 Sep;368(9542):1171-9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69474-9.
12. Ferre RM, Wasielewski JN, Strout TD, Perron AD. Tamsulosin for ureteral stones in the emergency department: a randomized, controlled trial. Ann Emerg Med. 2009 Sep;54(3):432-9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.12.026.
13. Osipova OV. [Lectures on urology]. Moscow, RF: Eksmo; 2008. 160 p. (In Russ.)
14. Sur RL, Shore N, L'Esperance J, Knudsen B, Gupta M, Olsen S, Shah O. Silodosin to Facilitate Passage of Ureteral Stones: A multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Eur Urol. 2015 May;67(5):959-64. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.049.
15. Sahota A, Parihar JS, Capaccione KM, Yang M, Noll K, Gordon D, et al. Novel cystine ester mimics for the treatment of cystinuria-induced urolithiasis in a knockout mouse model. Urology. 2014 Nov;84(5):1249.e9-15. doi: 10.1016/j.urology.2014.07.043.
16. Zhang J, Wang S, Hong J, Liu C, Jiang Y. New potential solutions for the chemolysis of urinary phosphate calculi determined by an in vitro study. Urolithiasis. 2015 Apr;43(2):147-53. doi: 10.1007/s00240-014-0745-1.
17. Geraghty R, Burr J, Simmonds N, Somani BK. Shock wave lithotripsy outcomes for lower pole and non-lower pole stones from a university teaching hospital: Parallel group comparison during the same time period. Urol Ann. 2015 Jan-Mar;7(1):46-8. doi: 10.4103/0974-7796.148601.
18. Iguchi T, Nakatani T. Bone and Calcium Research Update 2015. Clinical update of urolithiasis - ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy). Clin Calcium. 2015 Jan;25(1):97-104. doi: CliCa150197104.
19. Gravina GL, Costa AM, Ronchi P, Galatioto GP, Angelucci A, Castellani D, et al. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. Urology. 2005 Jul;66(1):24-8. doi: 10.1016/j.urology.2005.01.013.
20. Knoll T, Michel MS, Alken P. Surgical Atlas. Percutaneous nephrolithotomy: the Mannheim technique. BJU Int. 2007 Jan;99(1):213-31. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06613.x.
21. Xu Y, Wu Z, Yu J, Wang S, Li F, Chen J, et al. Doppler ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy with two-step tract dilation for management of complex renal stones. Urology. 2012 Jun;79(6):1247-51. doi: 10.1016/j.urology.2011.12.027.
22. Mitchell S, Havranek E, Patel A. First digital flexible ureterorenoscope: initial experience. J Endourol. 2008 Jan;22(1):47-50. doi: 10.1089/end.2007.0046.
23. Hruza M, Zuazu JR, Goezen AS, de la Rosette JJ, Rassweiler JJ. Laparoscopic and open stone surgery. Arch Ital Urol Androl. 2010 Mar;82(1):64-71.
24. Kirkegård J, Ryhammer AM, Larsen UT, Borre M.

- Outpatient endoscopic treatment of ureteric stones: Five years' experience in a self-contained outpatient surgery unit. *Scand J Urol*. 2015;49(5):395-9. doi: 10.3109/21681805.2015.1011688.
25. Zhou T, Chen G, Gao X, Zhang W, Xu C, Li L, et al. 'X-ray'-free balloon dilation for totally ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2015 Apr;43(2):189-95. doi: 10.1007/s00240-015-0755-7.
 26. Komiakov BK, Guliev BG. [Supine percutaneous nephrolithotripsy.] *Urologiia*. 2012;(4):60-4. (In Russ.)
 27. Vozianov OF, Lyulko OV. *Urologiia: posibnik [Urology: a textbook]*. Dnepropetrovsk, Ukraine: Dnipro-VAL; 2002. 830 p. (In Russ.)
 28. Martov AG, Diamant VM, Borisik AV, Andronov AS, Dzhililov DA. A comparative study of the effectiveness of electroimpulse and laser lithotripsy in vitro. *Urologiia*. 2013;(2):70-8. (In Russ.)
 29. Alyaev YuG, red. [Urolithiasis: current methods of diagnosis and treatment]: *rukovodstvo*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 216 p. (In Russ.)
 30. Glybochko PV, Khot'ko DN, Gerashchenko SI, Borodulin VB, Rossolovskiy AN, Blyumberg BI, Soldatenko MV, Tarasenko AI. Ways of optimizing the determination of the salt composition of calculi in urolithiasis. *Med. Vestn. Bashkortostana*. 2011;6(2):59-62. (In Russ.)
 31. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, et al. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. *Eur Urol*. 2015 Apr;67(4):750-63. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.029.
 32. Letendre J, Cloutier J, Villa L, Valiquette L. Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do. *World J Urol*. 2015 Feb;33(2):171-8. doi: 10.1007/s00345-014-1442-y.
 33. Menditto VG, Milanese G, Muzzonigro G. Metaphylaxis of urolithiasis. *Arch Ital Urol Androl*. 2009 Mar;81(1):32-9.
 34. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):468-74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040.

Submitted 22.06.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Белай С.И. – врач-уролог Запорожской центральной районной больницы, соискатель кафедры урологии, лучевой диагностики и терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина;

Довбыш М.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии, лучевой диагностики и терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина;

Белай И.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Bilai S.I. – urologist, Zaporozhye Central Regional Hospital; postgraduate of the Chair of Urology, Radiation Diagnosis & Therapy, Zaporozhye State Medical University;

Dovbysh M.A. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Urology, Radiation Diagnosis & Therapy, Zaporozhye State Medical University;

Bilai I.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy & Management and Economy of Pharmacy, Zaporozhye State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Украина, 69068, г. Запорожье, Запорожская центральная районная больница, ул. Больничная, 18. E-mail: belayzcrb@rambler.ru – Белай Сергей Иванович.

Correspondence address: Ukraine, 69068, Zaporozhye, 18, Bolnichnaya str., Zaporozhye Central Regional Hospital. E-mail: belayzcrb@rambler.ru – Bilai Sergey I.

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА T1183C СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ SOD2 С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ПАВЛЮЩИК Е.А.*, АФОНИН В.Ю.*, ЧАК Т.А.***, СОРОКИНА В.Н.***, ХАПАЛЮК А.В.**

*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, г.Минск, Республика Беларусь

**Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 27-35.

THE ASSOCIATION OF SUPEROXIDE DISMUTASE SOD2 GENE POLYMORPHISM T1183C WITH METABOLIC SYNDROME

PAVLYUSHCHIK O.O.*, AFONIN V.Y.*, CHAK T.A.***, SOROKINA V.N.***, KHAPALYUK A.V.**

*Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

**Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):27-35.

Резюме.

Цель – оценить связь между развитием метаболического синдрома и полиморфизмами генов окислительно-восстановительной системы: маркерами C1167T гена каталазы CAT (rs769217), T1183C гена супероксиддисмутазы SOD2 (rs4880), G172A гена супероксиддисмутазы SOD3 (rs2536512).

Материал и методы. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции и определения полиморфизма длин рестрикционных фрагментов у 81 пациента мужского пола с диагнозом артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и с окружностью талии ≥ 94 см. Контрольной группу составили 64 донора мужского пола без сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Получены биохимические и биометрические данные.

Результаты. Обнаружено, что аллель С гена SOD2 ассоциирован с повышенным риском развития метаболического синдрома (ОШ 2,09, 95% ДИ 1,25-3,47, $p < 0,05$). Частота генотипов гена SOD2 составила ТТ – 17,3%, ТС – 55,6%, СС – 27,2% и ТТ – 37,5%, ТС – 48,4%, СС – 14,1% в группе с МС и контрольной группе, соответственно ($\chi^2 = 8,79$, $p < 0,05$). Также у больных с генотипом ТТ более низкий уровень эритроцитов ($p < 0,05$) и гемоглобина ($p > 0,05$) по сравнению с носителями аллеля С, что может свидетельствовать о недостатке кислорода в тканях и ответной стимуляции высвобождения эритропоэтина у больных с аллелем С. Не выявлено ассоциаций полиморфных аллелей генов SOD3 и CAT с метаболическим синдромом.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм T1183C гена SOD2 является важным определяющим фактором в риске развития метаболического синдрома и уровне эритроцитов в белорусской популяции мужчин. При дальнейшем исследовании полиморфизм может быть использован для разработки и раннего применения превентивных стратегий и формирования групп пациентов с более высоким риском развития осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, эритроциты, гемоглобин, полиморфизм Val16Ala, супероксиддисмутаза, каталаза.

Abstract.

Objectives. To evaluate the association between the development of metabolic syndrome and polymorphisms of oxidation-reduction system genes: markers C1167T of catalase gene CAT (rs769217), T1183C of superoxide dismutase gene SOD2 (rs4880), G172A of superoxide dismutase gene SOD3 (rs2536512).

Material and methods. Genotypes were determined with polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method in 81 male patients with diagnosed essential hypertension, type 2 diabetes mellitus and with waist circumference ≥ 94 cm. The control group consisted of 64 male donors without any cardiovascular or

metabolic disorders. Biometric and biochemical data were obtained.

Results. We found that the allele C of the SOD2 gene is associated with an increased risk of metabolic syndrome development (OR 2,09, 95% CI 1,25 – 3,47, $p < 0,05$). The distribution of SOD2 genotypes made up TT – 17,3%, TC – 55,6%, CC – 27,2 % and TT – 37,5 %, TC – 48,4%, CC – 14,1% in the group of patients with metabolic syndrome and the control group, respectively ($\chi^2=8,79$, $p < 0,05$). Patients with the TT genotype had lower levels of red blood cells ($p < 0,05$) and hemoglobin ($p > 0,05$) in comparison with the C allele carriers, which may indicate the lack of oxygen in tissues and response stimulation of erythropoietin release in C allele patients. There was no association of SOD3 and CAT gene alleles with metabolic syndrome.

Conclusions. The obtained results suggest that the SOD2 gene polymorphism T1183C is an important determining factor in the risk of metabolic syndrome development and erythrocytes level in male population of Belarus. On further investigation the polymorphism may be used for the elaboration and early application of preventive strategies and the formation of groups of patients with a higher risk of complications development.

Key words: metabolic syndrome, red blood cells, hemoglobin, polymorphism Val16Ala, superoxide dismutase, catalase.

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер факторов риска, которые имеют общую патогенетическую основу и предрасполагают к развитию сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Международными организациями предложены несколько определений синдрома, последнее из которых представлено в документе о согласованных критериях JIS 2009 года. Согласно документу, синдром диагностируют при наличии 3 и более из 5 следующих критериев: повышенное артериальное давление, повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение глюкозы натощак и абдоминальный тип ожирения (АО) с порогом окружности талии (ОТ) как признака АО у европеоидов ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин [2]. Распространенность МС высока: в России, где эпидемиология факторов риска и ССЗ сопоставима с белорусской, распространенность МС среди индивидуумов 25-74 лет в г. Санкт-Петербурге составила 39,6% [3].

Взаимодействие между генетическими и средовыми факторами играют значимую роль в развитии и клинических проявлениях синдрома. Установлено, что генетический вклад в развитие МС составляет 29,9% в популяции индивидуумов европеоидной расы [4]. Некоторые успехи достигнуты в определении генов-кандидатов, показывающие связь отдельных генотипов с фенотипом симптомокомплекса. Выделяют полиморфизмы генов системы энергетического баланса, регуляции артериального давления, метаболизма липидов и глюкозы, липолиза, термогенеза, окислительно-восста-

новительной системы, которые могут иметь прогностическое значение. Однако данные противоречивы по причинам недостаточно больших выборок, этнических и географических особенностей изучаемых популяций [1].

Показано, что для больных с компонентами МС характерны нарушения баланса между производством и инактивацией активных форм кислорода (АФК) [5, 6]. В то время как АФК играют важную роль в нескольких физиологических системах, в условиях окислительного стресса, они способствуют клеточной дисфункции. Считают, что окислительный стресс участвует в патогенезе различных заболеваний человека, в том числе атеросклероза, СД, артериальной гипертензии (АГ), болезни Альцгеймера и онкозаболеваний [6]. Существует комплексная система антиоксидантной защиты для борьбы с токсичностью АФК, которая состоит из антиоксидантных ферментов и некоторых неферментных ловушек свободных радикалов. Специфические ферменты, катализирующие распад АФК и перекиси водорода, включают супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT) и глутатионпероксидазы [6]. Поскольку могут происходить межиндивидуальные изменения в антиоксидантной способности в результате функциональных полиморфизмов генов, регулирующих активность ферментов-антиоксидантов, предположено, что полиморфизмы таких генов могут быть связаны с развитием МС.

Идентификация генов предрасположенности метаболического синдрома и их функциональных полиморфизмов, а также связанных с ними патофизиологических механизмов имеют значение для последующей разработки

стратегий профилактики и целенаправленных методов лечения. Учитывая высокую распространенность заболевания, снижение качества жизни больного, повышенную смертность пациентов в результате осложнений и стоимость терапии заболеваний, ассоциированных с МС, задачи по прогнозированию и изучению генетических основ МС имеют медицинское и экономическое значение. Таким образом, целью данной работы была оценка ассоциации полиморфизмов T1183C SOD2, G172A SOD3, C1167T CAT генов окислительно-восстановительной системы с развитием МС и фенотипом заболевания в белорусской популяции мужчин.

Материал и методы

В исследовании принимал участие 81 пациент мужского пола в возрастном интервале от 31 до 69 лет, у которых была диагностирована АГ I, II или III стадии, СД2 и АО. Исследование проводилось на базе Городского эндокринологического диспансера г. Минска и Республиканского госпиталя МВД Республики Беларусь. Критериями исключения являлись следующие сопутствующие заболевания и состояния: алкоголизм, СПИД, активные формы гепатита, гипотиреозидные и гипертиреозидные состояния, онкологические заболевания в момент исследования или в анамнезе, нарушения психики, возраст старше 70 лет, а также наличие диабетической полиневропатии 3 степени с ампутациями и/или трофическими изменениями нижних конечностей. Сформирована контрольная группа из 64 мужчин, находившихся на стационарном лечении в Республиканском госпитале МВД Республики Беларусь возраста 35-66 лет без диагноза АГ, СД и сердечно-сосудистых патологий. В исследование включали пациентов только мужского пола в связи с тем, что генетические факторы, участвующие в экспрессии признаков компонентов МС, играют большую роль у мужчин, определяя более высокую наследуемость по сравнению с женщинами [7], и для исключения влияния гормональных факторов.

Участникам исследования проводили медицинское обследование, которое включало сбор анамнеза и клинический осмотр. Пациенты заполняли с помощью медицинского работника разработанные нами анкеты, в которых

указывали биометрические и биографические данные: возраст, рост, вес, окружность талии, место проживания. Индекс массы тела (ИМТ) получали, разделив массу тела (кг) на рост (m^2). В лабораториях Городского эндокринологического диспансера и Республиканского госпиталя МВД Республики Беларусь проводили биохимический анализ крови. Отмечали уровень билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, мочевины, холестерина, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и их субпопуляций, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Для определения полиморфизмов генов пробы венозной крови больных забирали в пробирки типа вакутейнера с ЭДТА. Кровь замораживали при $-70^{\circ}C$, затем выделяли ДНК с помощью набора «ДНК-сорб-Б» (Амплисенс, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ полиморфных маркеров проводили методом полимеразной цепной реакции с праймерами, указанными в таблице 1. Амплификацию проводили на термоциклере SureCycler8800 (Agilent Technologies, США). Анализ продуктов амплификации проводился разделением фрагментов ДНК в агарозном геле. Учёт результата полимеразной цепной реакции проводили по наличию на электрофореграмме специфических полос амплифицированной ДНК: SOD2 ТТ – 107 п.о., ТС – 107 п.о., 89 п.о., 18 п.о., СС – 89 п.о., 18 п.о.; SOD3 АА – 213 п.о., 106 п.о., 37 п.о.; АГ – 213 п.о., 163 п.о., 106 п.о., 48 п.о., 37 п.о., 2 п.о.; GG – 163 п.о., 106 п.о., 48 п.о., 37 п.н., 2 п.о.; CAT СС – 202 п.о.; СТ – 202 п.о., 108 п.о., 94 п.о.; ТТ – 108 п.о., 94 п.о.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ «Stata 11» (StataCorp LP, США). Характер распределения показателей оценивали с помощью W критерия Шапиро-Уилка. Для анализа показателей между контрольной группой и пациентами с МС применяли метод Манна-Уитни. Использовали t-критерий Стьюдента при сравнении данных между двумя генетическими группами. Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга и при попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных МС и контроля использовали критерий χ^2 . При ожидаемых частотах генотипов меньше 5 (гены SOD3 и CAT) при-

Таблица 1 – Полиморфизмы генов, их локализация и условия генотипирования

Ген, полиморфизм (неблагоприятные для МС варианты выделены жирным шрифтом)	Локализация гена на хромосоме	Рестриктаза	Температура отжига праймеров	Праймеры	Длина амплифицированной ДНК, п.о.
супероксиддисмутазы MnSOD (SOD2), Val16 Ala (T1183C)	6q25.3	Nae I	55	5'-ACCAGCAGGCAGCTGGCGCCCGG-3'; 5'-GCGTTGATGTGAGGTTCCAG-3'	107
внеклеточной супероксиддисмутазы EC-SOD (SOD3), Ala40 Thr (G172A)	4p15.3-p15.1	HhaI	60,5	5'-GCGATAATGGGGTCCCTGAGAT-3'; 5'-GCTGCCCGGAAGAGGACGAC-3'	356
каталазы CAT, C1167T	11p13	BstXI	63	5'-GCCGCCTTTTGCCTATCCT-3'; 5'-TCCCGCCCATCTGCTCCAC-3'	202

меняли двусторонний точный критерий Фишера. При выявлении достоверных отличий в исследуемых группах приводили коэффициенты регрессии в экспоненциальной форме (отношения шансов, ОШ), границы его 95% доверительного интервала (ДИ 95%) и уровни значимости. В связи с различием возраста пациентов в контрольной и экспериментальной группах проводили регрессионный анализ с учетом возраста пациентов для определения его возможного влияния на показатели. Строили модели регрессии с учетом полиморфизма без и при включении в модель возраста. При различии более 10% между коэффициентами регрессии до и после включения возраста в модель регрессии возраст определяли как конфаундер. Рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение ($X \pm Sd$). Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

Результаты

81 пациент с МС и 64 донора мужского пола без признаков МС включены в исследование, средний возраст которых на момент обследования составил $54,0 \pm 7,39$ и $44,2 \pm 6,05$ соответственно. Возраст, окружность талии, ИМТ, СОЭ, концентрация моноцитов и аланинаминотрансферазы отличались статистически значимо в группе больных и здоровых доноров ($p < 0,05$, табл. 2).

Распределение генотипов генов CAT, SOD2 и SOD3 в контрольной группе и группе больных МС соответствует распределению Харди – Вайнберга ($p > 0,05$, табл. 3). Частота генотипов и аллелей генов CAT и SOD3 не от-

личалась между группами (табл. 3). Критерий χ^2 показал наличие ассоциации между МС и полиморфизмом T1183C гена SOD2 ($p = 0,012$). ОШ развития МС у носителей аллеля С полиморфного варианта T1183C гена SOD2 составляет 2,09 (95% доверительный интервал отношения шансов 1,25-3,47; $p = 0,005$). Возраст не являлся конфаундинговым фактором, так как изменение коэффициента при включении параметра во множественную регрессионную модель не превышало 10 % (коэффициенты регрессии составляли 0,74 до и 0,78 после включения возраста в регрессионную модель) и влияние фактора полиморфизма на заболевание оставалось значимым ($p = 0,016$).

Проводили сравнение антропометрических и биохимических показателей пациентов с МС в зависимости от генотипа гена SOD2. Возраст и ИМТ достоверно не отличались между группами пациентов с различными генотипами (данные не представлены в статье). Примечательно наличие ассоциации полиморфизма T1183C с уровнем эритроцитов. У больных с «благоприятным» для МС генотипом гена ТТ более низкий уровень эритроцитов ($p < 0,05$) и гемоглобина ($p > 0,05$) по сравнению с носителями аллеля С (рис. 1).

Обсуждение

В работе оценивали связь между полиморфизмами C1167T гена CAT (rs769217), T1183C гена SOD2 (rs4880), G172A гена SOD3 (rs2536512) и развитием МС.

В работе не обнаружено различий в распределении генотипов гена SOD3 между паци-

Таблица 2 – Характеристики больных МС и доноров контрольной группы

Параметры	Контрольная группа	Больные МС
Возраст, годы	44,2±6,05	54,0±7,39*
Окружность талии, см	94,9±8,42	111,3±12,5*
ИМТ, кг/м ²	26,9±2,81	32,0±4,69*
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	6,72±2,05	7,01±1,61
Лимфоциты, %	30,5±8,97	33,0±8,67
Нейтрофилы, %	56,6±8,97	58,3±8,29
Моноциты, %	6,49±2,78	4,58±2,11*
СОЭ, мм/ч	5,27±3,00	8,66±5,90*
Гемоглобин, г/л	149,7±10,4	130,2±47,9
Эритроциты, $\times 10^{12}$ л	4,9±0,40	4,83±0,47
Билирубин общий, мкмоль/л	13,4±5,03	8,84±3,35
Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л	38,8±25,7	38,3±32,6
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	37,4±24,3	55,9±49,1*
Холестерин, ммоль/л	5,9±1,40	5,64±1,22
Мочевина, ммоль/л	5,29±1,52	5,67±1,47

Примечание: переменные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартной ошибки

* – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой. Применяли метод Манна-Уитни.

Таблица 3 – Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизмов генов SOD2, SOD3 и CAT в группе мужчин с МС и контрольной группе

Распределение генотипов и частота аллелей генов		Контрольная группа (n=64)	HWE p-значение*	MC (n=81)	HWE p-значение *
SOD2 T1183C	TT	37,5 % (24)	0,84	17,3 % (14)	0,27
	TC	48,4 % (31)		55,6 % (45)	
	CC	14,1 % (9)		27,2 % (22)	
	p_1	0,012			
	T	61,7 % (79)	45,1 % (73)		
	C	38,3 % (49)	54,9 % (89)		
	p_2	0,005			
SOD3 G172A	GG	43,8 % (28)	0,37	50,6 % (41)	0,49
	GA	48,4 % (31)		43,2 % (35)	
	AA	7,81 % (5)		6,17 % (5)	
	p_1	н/д			
	G	68,0 % (87)	72,2 % (117)		
	A	32,0 % (41)	27,8 % (45)		
	p_2	н/д			
CAT C1167T	CC	53,1 % (34)	0,06	67,9 % (55)	0,76
	CT	45,3 % (29)		28,4 % (23)	
	TT	1,56 % (1)		3,7 % (3)	
	p_1	0,096			
	C	75,8 % (97)	82,1 % (133)		
	T	24,2 % (31)	17,9 % (29)		
	p_2	н/д			

Примечание: * – проверка соответствия распределения частот генотипов равновесному распределению Харди – Вайнберга. p_1 – сравнение распределения генотипов между группой больных с МС и контрольной группой, p_2 – сравнение распределения аллелей между группой больных с МС и контрольной группой.

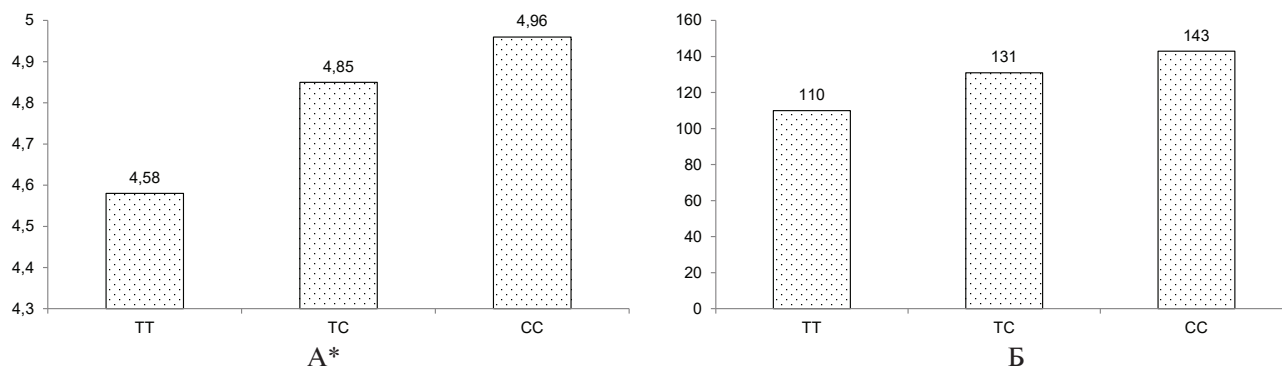


Рисунок 1 – Уровень эритроцитов (а) и гемоглобина (б) в крови пациентов с МС в зависимости от генотипа SOD2: по вертикали, среднее арифметическое эритроцитов ($\times 10^{12}$ л) и гемоглобина (г/л), по горизонтали – генотипы. * – $p < 0,05$ при сравнении ТТ генотипа и ТС+СС.

ентами с МС и контрольной группой. Ген внеклеточной супероксиддисмутазы (EC-SOD/SOD3) локализован на коротком плече хромосомы 4 (4p15.3-p15.1) и состоит из трех экзонов и двух интронов. Транзиция гуанина (аллеля G) в аденин (аллель A) в положении 172 приводит к замещению аланина на треонин (Ala40Thr). Полиморфизм G172A расположен в аминоконцевой области SOD3 и, как полагают, играет роль в тетрамеризации фермента. Показано, что вариант 40Thr ассоциируется с развитием СД2 и сопутствующей АГ [8]. В литературе не имеется данных об исследовании ассоциации данного полиморфизма с МС. Однако, Mansego M. L. с соавт. не обнаружили взаимосвязи между полиморфизмом G172A и АО в испанской популяции [9].

В распределении генотипов и аллелей полиморфизма 1167 C>T гена каталазы также не обнаружено различий между опытной и контрольной группой. Ген каталазы находится на 11-й хромосоме в области 11p13. Полиморфный локус 1167 C>T локализован в 9-м экзоне гена в кодоне 389 и не приводит к аминокислотной замене. Несмотря на то, что C>T является молчащей мутацией, предположительно она может влиять на сплайсинг и/или стабильность мРНК, вызывая более медленную транскрипцию с мутантного аллеля, чем с дикого его варианта [10]. В венгерской популяции обнаружена ассоциация полиморфного маркера C1167T с риском развития СД2 [11]. В Республике Беларусь данные по изучению ассоциации между полиморфизмами C1167T гена CAT, G172A гена SOD3 и развитием МС отсутствуют.

В исследовании отмечена ассоциация полиморфизма T1183C гена марганец супероксиддисмутазы (MnSOD/SOD2) с МС. SOD2 является антиоксидантным ферментом, присутствует в митохондриях и играет роль в защите от окислительного стресса, нейтрализуя свободные радикалы путем дисмутации супероксида в кислород и гидроген пероксид. Ген, кодирующий супероксиддисмутазу, локализован на 6 хромосоме в регионе 6q25.3 и включает в себя 5 экзонов. Наличие аллеля С вместо Т аллеля (замена тимина на цитозин) в положении 9 гена супероксиддисмутазы приводит к замещению аминокислоты валин на аланин (Val16Ala, или A16V, сайт 47 T>C) в 16 кодоне белкового продукта гена. Отмечено, что полиморфизм Val16Ala влияет на перенос фермента в митохондриях [12] и, при изучении фактического уровня фермента у людей, активность SOD2 оказалась на 33% выше у носителей СТ или ТТ генотипов по сравнению с носителями СС генотипа [13]. Для полиморфизма отмечены ассоциации 16Ala аллеля с АГ [14], развитием хронических осложнений у больных русской популяции с диагнозом сахарного диабета 1-го типа [15].

Примечательно выявление связи между полиморфизмом T1183C гена SOD2 и уровнем эритроцитов у пациентов с МС. Известно, что эритропоэтин стимулирует продукцию эритроцитов. При этом эритропоэтин вырабатывается в почках и печени в ответ на низкий уровень кислорода [16]. Таким образом, повышение уровня эритроцитов у больных с «неблагоприятным» С аллелем гена может свидетельствовать о более выраженной гипоксии и

увеличенном риске неблагоприятного прогноза для индивидуумов с МС, так как гипоксия способствует дисфункции сердца и смертности пациентов [17].

Заключение

1. Обнаружено, что аллель С гена SOD2 ассоциирован с повышенным риском развития метаболического синдрома (ОШ 2,09, 95% ДИ 1,25-3,47, $p < 0,05$) у мужчин. Таким образом, полиморфизм T1183C гена SOD2 может быть независимым маркером для прогнозирования симптомокомплекса в белорусской популяции и способствовать разработке и раннему применению превентивных стратегий для предупреждения развития метаболического синдрома в группе риска.

2. У больных с генотипом ТТ гена SOD2 более низкий уровень эритроцитов ($p < 0,05$) и гемоглобина ($p > 0,05$) по сравнению с носителями аллеля С, что может свидетельствовать о недостатке кислорода в тканях и ответной стимуляции высвобождения эритропоэтина у больных с аллелем С. Учитывая, что гипоксия ассоциируется с дисфункцией сердца и преждевременной смертностью, полиморфизм T1183C гена SOD2, при дальнейших исследованиях, позволит формирование групп пациентов с более высоким риском развития осложнений и менее благоприятным прогнозом заболевания.

3. Не выявлено ассоциации полиморфных аллелей генов SOD3 и CAT с метаболическим синдромом в белорусской популяции мужчин. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения наших выводов и изучения ассоциации в других популяциях.

Литература

1. Stančáková, A. Genetics of metabolic syndrome / A. Stančáková, M. Laakso // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2014 Dec. – Vol. 15, N 4. – P. 243–252.
2. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti [et al.] // *Circulation.* – 2009 Oct. – Vol. 120, N 16. – P. 1640–1645.
3. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О. П. Ротарь [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* – 2012. – № 2. – С. 55–62.
4. “The Linosa Study”: epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate / A. Bellia [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2009 Sep. – Vol. 19, N 7. – P. 455–461.
5. Oxidative status imbalance in patients with metabolic syndrome: role of the myeloperoxidase/hydrogen peroxide axis / L. J. Sa da Fonseca [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2014.
6. Roberts, C. K. Oxidative stress and metabolic syndrome / C. K. Roberts, K. K. Sindhu // *Life Sci.* – 2009 May. – Vol. 84, N 21/22. – P. 705–712.
7. Environmental and genetic contribution to hypertension prevalence: data from an epidemiological survey on Sardinian genetic isolates / G. Biino [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. e59612.
8. Extracellular superoxide dismutase gene polymorphism is associated with insulin resistance and the susceptibility to type 2 diabetes / M. Tamai [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2006 Feb. – Vol. 71, N 2. – P. 140–145.
9. The nutrigenetic influence of the interaction between dietary vitamin E and TXN and COMT gene polymorphisms on waist circumference: a case control study / M. L. Mansego [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2015 Sep. – Vol. 13. – P. 286.
10. Hurs, L. D. Molecular genetics: The sound of silence / L. D. Hurs // *Nature.* – 2011 Mar. – Vol. 471, N 7340. – P. 582–583.
11. Blood catalase activities, catalase gene polymorphisms and acatalasemia mutations in Hungarian patients with diabetes mellitus / L. Góth [et al.] // *Glob. J. Obes. Diabetes. Metab. Syndr.* – 2016. – Vol. 3, N 1. – P. 001–005.
12. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria / A. Sutton [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2003 Mar. – Vol. 13, N 3. – P. 145–157.
13. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans / M. Bastaki [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2006 Apr. – Vol. 16, N 4. – P. 279–286.
14. Genetic polymorphisms of oxidative and antioxidant enzymes and arsenic-related hypertension / Y. M. Hsueh [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health. A.* – 2005 Sep. – Vol. 68, N 17/18. – P. 1471–1484.
15. Polymorphisms in the Mn-SOD and EC-SOD genes and their relationship to diabetic neuropathy in type 1 diabetes mellitus / D. A. Chistyakov [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2001. – Vol. 2. – P. 4.
16. Jelkmann, W. Regulation of erythropoietin production / W. Jelkmann // *J. Physiol.* – 2011 Mar. – Vol. 589, pt. 6. – P. 1251–1258.
17. Giordano, F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F. J. Giordano // *J. Clin. Invest.* – 2005 Mar. – Vol. 115, N 3. – P. 500–508.

Поступила 20.09.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Stančáková A, Laakso M. Genetics of metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Dec;15(4):243-52. doi: 10.1007/s11154-014-9293-9
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
3. Rotar' OP, Libis RA, Isaeva EN, Erina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV, i dr. Prevalence of a metabolic syndrome in the different cities of the Russian Federation. *Ros Kardiolog Zhurn*. 2012;(2):55-62. (In Russ.)
4. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesaro M, Di Fede G, Cusumano G, et al. "The Linosa Study": epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Sep;19(7):455-61. doi: 10.1016/j.numecd.2008.11.002
5. Sá da Fonseca LJ, Nunes-Souza V, Guedes GS, Schettino-Silva G, Mota-Gomes MA, Antas Rabelo L. Oxidative status imbalance in patients with metabolic syndrome: role of the myeloperoxidase/hydrogen peroxide axis. *Oxid Med Cell Longev*. 2014. doi: 10.1155/2014/898501
6. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009 May;84(21-22):705-12. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.026
7. Biino G, Parati G, Concas MP, Adamo M, Angius A, Vaccargiu S, et al. Environmental and genetic contribution to hypertension prevalence: data from an epidemiological survey on Sardinian genetic isolates. *PLoS One*. 2013;8(3):e59612. doi: 10.1371/journal.pone.0059612
8. Tamai M, Furuta H, Kawashima H, Doi A, Hamanishi T, Shimomura H, et al. Extracellular superoxide dismutase gene polymorphism is associated with insulin resistance and the susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Feb;71(2):140-5. doi: 10.1016/j.diabres.2005.05.006
9. Mansego ML, De Marco G, Ivorra C, Lopez-Izquierdo R, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. The nutrigenetic influence of the interaction between dietary vitamin E and TXN and COMT gene polymorphisms on waist circumference: a case control study. *J Transl Med*. 2015 Sep;13:286. doi: 10.1186/s12967-015-0652-4
10. Hurs LD. Molecular genetics: The sound of silence. *Nature*. 2011 Mar;471(7340):582-3. doi: 10.1038/471582a
11. Góth L, Nagy T, Paragh G, Káplár M. Blood catalase activities, catalase gene polymorphisms and acatalasemia mutations in Hungarian patients with diabetes mellitus. *Glob J Obes Diabetes Metab Syndr*. 2016;3(1):001-5. doi: 10.17352/2455-8583.000011
12. Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, Cepanec C, Pessayre D, Degoul F. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics*. 2003 Mar;13(3):145-57. doi: 10.1097/01.fpc.0000054067.64000.8f
13. Bastaki M, Huen K, Manzanillo P, Chande N, Chen C, Balmes JR, et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Apr;16(4):279-86. doi: 10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c
14. Hsueh YM, Lin P, Chen HW, Shiue HS, Chung CJ, Tsai CT, et al. Genetic polymorphisms of oxidative and antioxidant enzymes and arsenic-related hypertension. *J Toxicol Environ Health A*. 2005 Sep;68(17-18):1471-84. doi:10.1080/15287390590967414
15. Chistyakov DA, Savost'yanov KV, Zotova EV, Nosikov VV. Polymorphisms in the Mn-SOD and EC-SOD genes and their relationship to diabetic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Med Genet*. 2001;2:4.
16. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011 Mar;589(Pt 6):1251-8. doi: 10.1111/jphysiol.2010.195057
17. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):500-8.

Submitted 20.09.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Павлющик Е.А. – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории фармакогенетики, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;

Афонин В.Ю. – к.б.н., заведующий лабораторией фармакогенетики, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;

Чак Т.А. – аспирант кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет;

Сорокина В.Н. – аспирант кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет;

Хапалюк А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Pavlyushchik O.O. – associate research officer of Pharmacogenetics Laboratory, postgraduate, Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences;

Afonin V.Y. – Candidate of Biological Sciences, head of Pharmacogenetics Laboratory, Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences;

Chak T.A. – postgraduate of the Chair of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University;

Sorokina V.N. – postgraduate of the Chair of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University;

Khapalyuk A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220141, г.Минск, ул. ак. В.Ф. Купревича, 5/2, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, лаборатория фармакогенетики. E-mail: e.pavlushchik@yandex.by – Павлющик Елена Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220141, Minsk, 5/2 academician V.F. Kuprevich str., Pharmacogenetics Laboratory, Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences. E-mail: e.pavlushchik@yandex.by – Pavlyushchik Olena O.

СРАВНЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВНУТРИ- И ВНЕОРГАНИЧЕСКИХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПРОСТАТЫ МУЖЧИН В I-II ПЕРИОДАХ ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

ТОЛСТАЯ С.Д.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 36-43.

COMPARISON OF MORPHOMETRICAL PARAMETERS OF INTRA- AND EXTRAORGANIC BLOOD VESSELS OF THE PROSTATE IN MALES OF THE I-II PERIODS OF MATURE AND ELDERLY AGE

TOLSTAYA S.D.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):36-43.

Резюме.

Цель – изучение возрастных преобразований внутри- и внеорганных кровеносных сосудов простаты мужчин зрелого и пожилого возраста.

Материал и методы. Комплексом анатомических, гистологических, морфометрических и статистических методик исследованы органокомплексы таза 59 трупов мужчин первого, второго периодов зрелого и пожилого возраста.

Результаты. Внутренние диаметры внеорганных сосудов достоверно ($p < 0,05$) возрастают во всех трех возрастных периодах. Внутренний диаметр внутриорганных артерий увеличивается в пожилом возрасте ($p < 0,05$), а внутренний диаметр внутриорганных вен достоверно увеличивается с возрастом во всех исследуемых группах. Толщина стенки внеорганных артерий имеет наибольший размер в пожилом возрасте, но в I периоде зрелого возраста толщина стенки внеорганных артерий несколько выше, чем во II периоде. Увеличение толщины стенки внеорганных вен и внутриорганных артерий наблюдается только в пожилом возрасте. Во II периоде зрелого возраста толщина стенки внутриорганных вен увеличивается в сравнении с I периодом и не изменяется в сравнении с пожилым возрастом. Толщина средней оболочки внеорганных артерий статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивается только в пожилом возрасте. Толщина средней оболочки внеорганных вен не изменяется на протяжении всех возрастных периодов. Этот показатель внутриорганных артерий и вен имеет наименьшую величину ($p < 0,05$) в первом периоде зрелого возраста, но статистически не изменяется на протяжении второго периода зрелого и пожилого возраста.

Заключение. Во II периоде зрелого возраста в кровеносных сосудах простаты мужчин выявляются изменения, характерные для повышения гемодинамической нагрузки с началом во внеорганных венах. В пожилом возрасте, в ответ на продолжающееся увеличение диаметров внеорганных сосудов, происходит увеличение средней оболочки внутриорганных кровеносных сосудов.

Ключевые слова: простата, артерии, вены, венозное сплетение, зрелый возраст, пожилой возраст.

Abstract.

Objectives. To study age-related changes of intra- and extraorganic blood vessels of the prostate in males of mature and elderly ages.

Material and methods. Pelvic organocomplexes from 59 dead bodies of males of the first, the second periods of mature and elderly ages were studied with a complex of anatomical, histological, morphometric and statistical techniques.

Results. The internal diameters of the extraorganic vessels significantly ($p < 0,05$) increase in all three age periods. The internal diameter of the intraorganic arteries increases in the elderly age ($p < 0,05$), and the internal diameter of the intraorganic veins significantly increases with age in all studied groups. The thickness of the extraorganic arterial walls has the largest size at the elderly age, but that of the extraorganic arterial walls is a bit greater in the I period of the mature age than in the II period.

The increase of the wall thickness of the extraorganic veins and the intraorganic arteries is observed only in the elderly age. In the II period of the mature age the thickness of walls of intraorganic veins increases in comparison with the I period and does not change in comparison with the elderly age.

The thickness of the middle tunic of the extraorganic arteries statistically significantly ($p < 0,05$) increases only in the elderly age. The thickness of the middle tunic of the extraorganic veins does not change throughout all age periods. This index of intraorganic arteries and veins has the lowest value ($p < 0,05$) in the first period of the mature age, but statistically does not change during the second period of the mature and elderly ages.

Conclusions. In the second period of the mature age in the blood vessels of the prostate in males changes characteristic of the improvement of the hemodynamic load with the beginning in the extraorganic veins are revealed. In the elderly age, the middle tunic of the intraorganic blood vessels increases in response to the continuing increase in the diameters of the extraorganic vessels.

Key words: prostate, arteries, veins, venous plexus, mature age, elderly age.

Высокая частота развития узловой гиперплазии простаты [1, 2], интенсивность протекания в ней воспалительных и застойных процессов во многом зависят от условий кровоснабжения органа. Изменения характера кровотока во вне- и внутриорганных кровеносных сосудах являются predisposing факторами в развитии гиперпластических изменений в простате [3, 4], а застойные явления (конгестии) в венах таза – одним из основных факторов, приводящих к развитию простатита [5].

Поэтому в настоящее время при обследовании пациентов, страдающих заболеваниями простаты, уделяют внимание оценке кровотока в органе, например, ультразвуковая доплерография кровеносных сосудов простаты включена в протоколы обследования мужчин с ее патологией [3, 4]. Предварительным этапом перед проведением рентгенэндоваскулярной окклюзии артерий простаты (редукции артериального притока к узлу доброкачественной гиперплазии) является ангиография артерий таза [6]. Для лечения пациентов с заболеваниями простаты все более широко и эффективно применяются лекарственные препараты, воздействующие на гемодинамику в органе [7, 8].

В настоящее время подробно описаны источники кровоснабжения простаты [9], конструкция и морфометрические параметры микрососудистого русла, архитектура внутриорганных кровеносных сосудов [10, 11, 12], диаметр и удельная площадь кровеносных со-

судов в органе [2, 10, 12, 13]. В исследованиях, посвященных изучению внеорганных кровеносных сосудов простаты, не уделено внимания микроструктуре сосудов и паравазальных участков органа. Не уделялось должного внимания и соответствию или взаимовлиянию возрастных преобразований внутри- и внеорганных кровеносных сосудов простаты мужчин.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение возрастных преобразований внутри- и внеорганных артерий и вен простаты мужчин зрелого и пожилого возраста.

Материал и методы

Исследование выполнено на органо-комплексах таза 59 трупов мужчин 22-74 лет, умерших по причинам, не связанным с патологией мочеполовых органов. Органокомплексы получены в течение 1 суток после смерти в соответствии с законодательством Республики Беларусь. Материал фиксирован в 10% формалине. Методами микропрепарирования выделены внеорганные кровеносные сосуды. Внеорганные сосуды для гистологического исследования забирались на расстоянии 1-1,5 см от капсулы простаты. Для исследования внутриорганных кровеносных сосудов были взяты биопсии всех структурных долек простаты правой и левой половин органа. Выделенные блоки залиты в парафин. Срезы долек простаты выполнены в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Использовались гистологические окраски гематоксилином и эозином, по

методу Маллори, азокармином по Гейденгайну. Оценку морфологических признаков проводили на светооптическом уровне при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$. Цифровые данные получали с помощью микроскопа Leica DM 2000 с видеопроекционной системой, используя прикладную морфометрическую программу Leica «LAS V3.6».

Так как распределение исследуемых показателей статистически значимо отличалось от нормального (p -значение теста Шапиро-Уилка менее 0,001), для оценки полученных результатов использовались непараметрические методы математической статистики (Н-критерий Краскела-Уоллиса для установления разнородности в трех группах, на основе критерия Данна-Бонферрони использовался post-hoc анализ). Обработку данных проводили при помощи программы «Statistica 10». Результаты представлены в формате: медиана (1-ый квартиль; 3-ий квартиль). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно полученным данным была рассчитана описательная статистика для исследуемых признаков и проведено сравнение морфометрических параметров по методу Краскела-Уоллиса (табл. 1, 3) и попарные сравнения с поправкой (табл. 2, 4).

Внутренние диаметры внеорганных артерий и вен достоверно ($p < 0,05$) возрастают во всех трех возрастных периодах (табл. 1, 2). Внутренний диаметр вен околоорганного простатического сплетения во II периоде зрелого возраста (в сравнении с возрастом 22-35 лет) увеличивается ($p < 0,05$) за счет, в основном, вен среднего диаметра (рис. 1), стенка которых неравномерно истончается, интима сглажена. Вены более крупного диаметра, имеющие хорошо развитую среднюю оболочку, изменяются, начиная с пожилого возраста (рис. 2).

Внутренний диаметр внутриорганных артерий в первом и втором периодах зрелого

Таблица 1 – Сравнение по методу Краскела-Уоллиса морфометрических параметров внутри- и внеорганных кровеносных сосудов простаты мужчин первого, второго периодов зрелого возраста и пожилого возраста, Медиана [1-ый квартиль; 3-ий квартиль], мкм

Показатели	Морфометрические параметры кровеносных сосудов простаты мужчин I периода зрелого возраста	Морфометрические параметры кровеносных сосудов простаты мужчин II периода зрелого возраста	Морфометрические параметры кровеносных сосудов простаты мужчин пожилого возраста	p -значение
Внутренний диаметр внеорганных артерий	26,93 [14,220; 80,520]	52,46 [28,41; 139]	116 [76,78; 203,2]	$< 0,0001$
Внутренний диаметр внеорганных вен	18,85 [10,770; 73,730]	58,66 [26,28; 119,1]	166,6 [79,88; 336,9]	$< 0,0001$
Внутренний диаметр внутриорганных артерий	14,37 [8,200; 21,650]	13,32 [8,414; 22,81]	15,45 [10,48; 24,93]	0,001
Внутренний диаметр внутриорганных вен	12,60 [7,362; 21,060]	14,67 [8,43; 29,68]	26,94 [17,9; 45,51]	$< 0,0001$
Толщина стенки внеорганных артерий	58,90 [41,570; 103]	29,88 [15,31; 77,87]	84,89 [50,06; 134,5]	$< 0,0001$
Толщина стенки внеорганных вен	11,83 [5,860; 30,330]	17,99 [9,699; 33,57]	29,34 [16,74; 49,69]	$< 0,0001$
Толщина стенки внутриорганных артерий	5,679 [3,289; 9,699]	5,872 [3,725; 9,7]	6,838 [4,781; 10,17]	$< 0,0001$
Толщина стенки внутриорганных вен	4,203 [2,695; 6,181]	5,031 [2,858; 8,421]	4,463 [3,388; 6,639]	0,002

Таблица 2 – Сравнение морфометрических параметров внутри- и внеорганных кровеносных сосудов простаты мужчин первого (1 группа), второго (2 группа) периодов зрелого возраста и пожилого (3 группа) возраста

Параметры для сравнения	Сравниваемые группы	p-значение
Внутренний диаметр внеорганных артерий	1-2	<0,0001*
	1-3	<0,0001*
	2-3	0,0002*
Внутренний диаметр внеорганных вен	1-2	<0,0001*
	1-3	<0,0001*
	2-3	<0,0001*
Внутренний диаметр внутриорганных артерий	1-2	1
	1-3	0,0094*
	2-3	0,0009*
Внутренний диаметр внутриорганных вен	1-2	0,0004*
	1-3	<0,0001*
	2-3	<0,0001*
Толщина стенки внеорганных артерий	1-2	0,0012*
	1-3	0,0426*
	2-3	<0,0001*
Толщина стенки внеорганных вен	1-2	0,0904
	1-3	<0,0001*
	2-3	<0,0001*
Толщина стенки внутриорганных артерий	1-2	1
	1-3	0,0019*
	2-3	0,0029*
Толщина стенки внутриорганных вен	1-2	0,002*
	1-3	0,0112*
	2-3	1

Примечание: * – показатели, имеющие статистически значимые отличия.

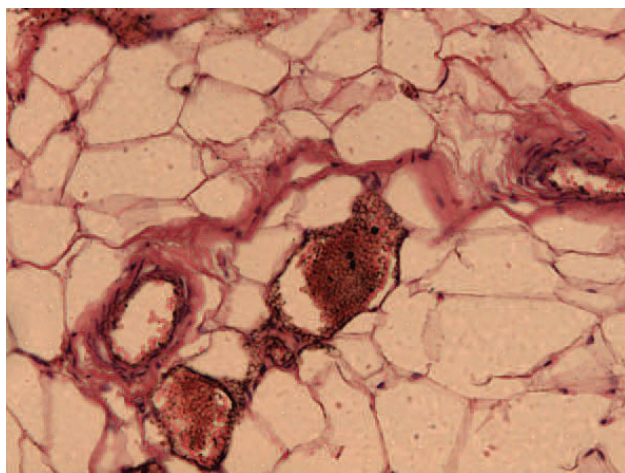


Рисунок 1 – Кровеносные сосуды заднебоковой части простатического венозного сплетения мужчины 49 лет. Венозное полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200.

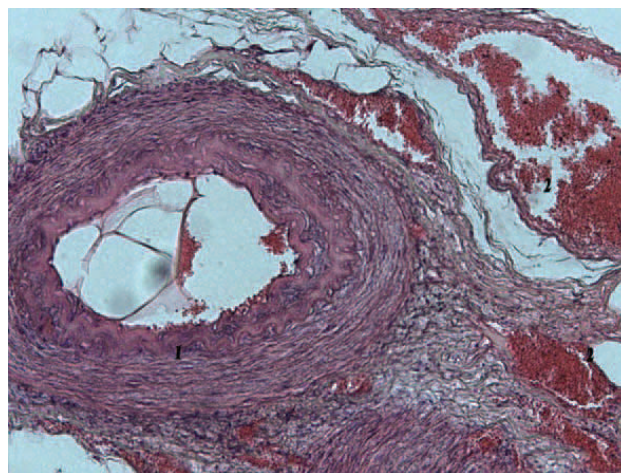


Рисунок 2 – Ветвь артерии семявыносящего протока (1) и вены задней части околоорганного сплетения (2) простаты мужчины 62 лет. Неравномерное истончение средней оболочки вен, интима сглажена. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х100.

возраста статистически значимо не отличаются, но в пожилом возрасте отмечается достоверное увеличение этого параметра ($p < 0,05$). Внутренний диаметр внутриорганных вен достоверно увеличивается с возрастом во всех

исследуемых группах (рис. 3, 4).

Толщина стенки внеорганных артерий достигает своего наибольшего размера в пожилом возрасте, но в первом периоде зрелого возраста толщина стенки внеорганных арте-

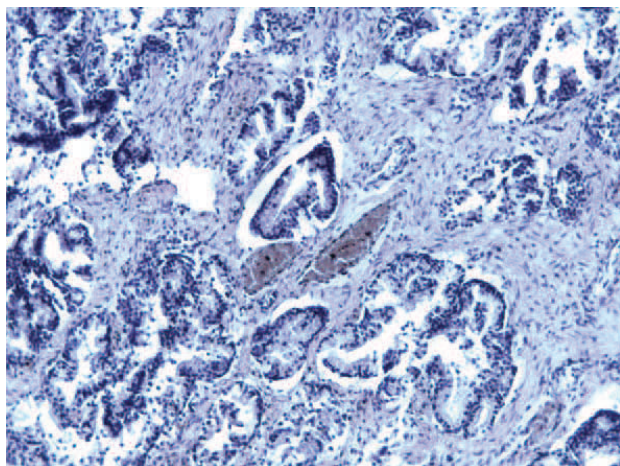


Рисунок 3 – Нижнезадняя доля (справа) простаты мужчины 52 лет. Полнокровие внутриорганных вен. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х100.

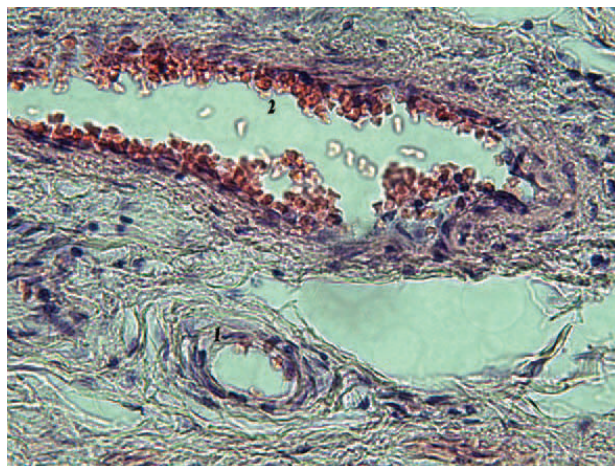


Рисунок 4 – Верхнемедиальная доля (слева) простаты мужчины 62 лет. Расширение внутриорганных вен (2) и артерий (1), утолщение стенки внутриорганных артерий (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х100.

Таблица 3 – Сравнение по методу Краскела-Уоллиса толщины средней оболочки внутри- и внеорганных кровеносных сосудов простаты мужчин первого, второго периодов зрелого возраста и пожилого возраста, Медиана [1-ый квартиль; 3-ий квартиль], мкм

Показатели	Морфометрические параметры кровеносных сосудов простаты мужчин I периода зрелого возраста	Морфометрические параметры кровеносных сосудов простаты мужчин II периода зрелого возраста	Пожилой возраст	p-значение
Толщина средней оболочки внеорганных артерий	32,35 [15,04; 54,59]	21,91 [11,22; 43,26]	40,330 [24,760; 74,460]	0,000
Толщина средней оболочки внеорганных вен	9,974 [4,652; 28,34]	11,55 [5,911; 23,88]	15,820 [8,711; 25,720]	0,054
Толщина средней оболочки внутриорганных артерий	1,851 [1,055; 4,013]	3,09 [1,382; 6,015]	3,331 [2,178; 5,449]	0,000
Толщина средней оболочки внутриорганных вен	1,576 [0,927; 2,915]	2,25 [0,9395; 4,146]	2,111 [1,377; 3,121]	0,013

рий несколько выше, чем во втором периоде. Статистически значимое увеличение толщины стенки внеорганных вен и внутриорганных артерий наблюдается только в пожилом возрасте. Во втором периоде зрелого возраста толщина стенки внутриорганных вен увеличивается по сравнению с предыдущим возрастным периодом и не изменяется в сравнении с пожилым возрастом.

Толщина средней оболочки внеорган-

ных артерий статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивается только в пожилом возрасте по сравнению с таковыми показателями предыдущих возрастных периодов (табл. 3,4). Толщина средней оболочки внеорганных вен не изменяется на протяжении всех возрастных периодов. Толщина средней оболочки внутриорганных артерий и вен имеет наименьшую величину ($p < 0,05$) в первом периоде зрелого возраста, но статистически не изменяется на

Таблица 4 – Сравнение толщины средней оболочки внутри- и внеорганных кровеносных сосудов простаты мужчин первого (1 группа), второго (2 группа) периодов зрелого возраста и пожилого (3 группа) возраста (с поправкой на множественные сравнения)

Параметры для сравнения	Сравниваемые группы	p-значение
Толщина средней оболочки внеорганных артерий	1-2	0,1187
	1-3	0,1103
	2-3	<0,001*
Толщина средней оболочки внеорганных вен	1-2	1
	1-3	0,0765
	2-3	0,2060
Толщина средней оболочки внутриорганных артерий	1-2	0,0007*
	1-3	<0,001*
	2-3	0,1126
Толщина средней оболочки внутриорганных вен	1-2	0,0392*
	1-3	0,01406*
	2-3	1

Примечание: * – показатели, имеющие статистически значимые отличия.

протяжении второго периода зрелого и пожилого возраста.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают предположение [2] о том, что во втором периоде зрелого возраста и в пожилом возрасте увеличение ($p < 0,05$) диаметра внутриорганных вен является следствием существенного возрастания диаметра внеорганных вен и артерий. В простатическом венозном сплетении с увеличением возраста отмечается тенденция увеличения диаметра вен и количества анастомозов между ними [14]. Внутренний диаметр вен простатического сплетения статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивается во II периоде зрелого возраста за счет более мелких вен, в которых средняя оболочка развита слабее и продолжает увеличиваться на протяжении пожилого возраста за счет изменения более крупных вен. Таким образом, на протяжении первого, второго периодов зрелого и пожилого возраста диаметр внеорганных артерий и вен простаты увеличивается, как и диаметр внутриорганных кровеносных сосудов, но статистически значимое изменение диаметров внутриорганных артерий происходит только в пожилом возрасте.

Толщина стенки внеорганных артерий варьирует на протяжении исследуемых возрастных периодов: в первом периоде она статистически значимо больше, чем во втором

периоде, но большего размера достигает в пожилом возрасте, что во втором случае может указывать на компенсаторные механизмы и возрастные изменения артериального внеорганного русла в ответ на увеличение диаметров внеорганных кровеносных сосудов в целом. Толщина средней оболочки внеорганных артерий статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивается только в пожилом возрасте, данный показатель внеорганных вен существенно не изменяется.

Статистически значимое увеличение толщины стенки внутриорганных артерий наблюдается только в пожилом возрасте. Во втором периоде зрелого возраста толщина стенки внутриорганных вен увеличивается в сравнении с предыдущим возрастным периодом и не изменяется в сравнении с пожилым возрастом. Увеличивается также толщина средней оболочки внутриорганных вен и артерий во втором периоде зрелого возраста и в пожилом возрасте в сравнении с первым периодом зрелого возраста. Начиная со второго периода зрелого возраста, в ответ на изменение гемодинамической нагрузки, происходит увеличение толщины средней оболочки внутриорганных кровеносных сосудов. Достоверное увеличение этого показателя продолжается в пожилом возрасте.

Заключение

Во II периоде зрелого возраста (в сравне-

нии с I периодом) в артериях и венах простаты мужчин выявляются изменения, характерные для повышения гемодинамической нагрузки, которые начинаются во внеорганных венах. В пожилом возрасте, в ответ на продолжающееся увеличение диаметров внеорганных сосудов в связи с венозным полнокровием органа, происходит увеличение толщины средней оболочки внутриорганных кровеносных сосудов, что является приспособительной реакцией сосудистого русла.

Литература

1. Прогрессирование доброкачественной гиперплазии простаты: систематический обзор пациентов, получавших плацебо в клинических испытаниях / М. Emberton [et al.] // Урология : междунар. реф. журн. – 2010. – № 1.
2. Usovich, A. K. Age involution in blood vessels of the prostate / A. K. Usovich // Pathol. Res. Pract. – 1997. – Vol. 193, N 5/6. – P. 363.
3. Evaluation of the resistive index of prostatic blood flow in benign prostatic hyperplasia / O. Abdelwahab [et al.] // Int. Braz. J. Urol. – 2012 Mar-Apr. – Vol. 38, N 2. – P. 250–255.
4. Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction / A. P. Berger [et al.] // BJU Int. – 2005 Nov. – Vol. 96, N 7. – P. 1073–1078.
5. Роль анатомических знаний в диагностике и лечении заболеваний простаты / О. А. Шерстюк [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 56–61.
6. Рентгенэндоваскулярная окклюзия артерий простаты – альтернативный инновационный метод лечения больных аденомой предстательной железы больших размеров / Д. Г. Курбатов [и др.] // Урология. – 2013. – № 2. – С. 35–41.
7. Есилевский, Ю. М. Действие ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на гемодинамику пузырно-уретрального сегмента / Ю. М. Есилевский // Материалы XIII Конгресса Российского общества урологов. – Москва, 2013. – С. 319–320.
8. Effect of Tadalafil on prostate haemodynamics: preliminary evaluation with contrast-enhanced US / M. Bertolotto [et. al.] // Radio. Med. – 2009 Oct. – Vol. 114, N 7. – P. 1106–1114.
9. Вариантная анатомия экстраорганных кровеносных сосудов предстательной железы взрослого человека / И. В. Гайворонский [и др.] // Морфол. ведомости. – 2004. – № 3/4. – С. 93–94.
10. Урусамбетов, А. Х. Микротопография внутриорганных артерий предстательной железы человека / А. Х. Урусамбетов, М. Р. Сапин, А. В. Борисов // Морфология. – 1994. – № 1/3. – С. 125–130.
11. Структурная организация микрососудистых комплексов мышечных пучков и желез простаты человека в онтогенезе / А. К. Усович [и др.] // Урология. – 2013. – № 2. – С. 52–55.
12. Усович, А. К. Съдово-тъканни отношения в простата при мъже на възраст между 22 и 36 години / А. К. Усович // Българска медицина. – 1997. – Т. 5, № 1/2. – С. 53–55.
13. Будник, А. Ф. Сравнительная характеристика структуры простаты детей грудного возраста и взрослых мужчин / А. Ф. Будник, О. Е. Богатырева, Е. М. Пшуккова // Науковий вісник національного університету біоресурсів і природокористування України. – 2013. – Т. 188, ч. 1. – С. 79–85.
14. Куренной, Н. В. Клиническое значение мочевого венозного сплетения / Н. В. Куренной. – Киев : Здоров'я, 1968. – 116 с.

Поступила 01.08.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Emberton M, Fitzpatrick JM, Garcia-Losa M, Qizilbash N, Djavan B. Advance of a good-quality hyperplasia of a prostate: the systematic review of the patients receiving placebo in clinical tests. Urologia: Mezhdunar Ref Zhurn. 2010;(1). (In Russ.)
2. Usovich AK. Age involution in blood vessels of the prostate. Pathol Res Pract. 1997;193(5-6):363.
3. Abdelwahab O, El-Barky E, Khalil MM, Kamar A. Evaluation of the resistive index of prostatic blood flow in benign prostatic hyperplasia. Int Braz J Urol. 2012 Mar-Apr;38(2):250-5.
4. Berger AP, Deibl M, Leonhartsberger N, Bektic J, Horninger W, Fritsche G, et al. Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. BJU Int. 2005 Nov;96(7):1073-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05777.x
5. Sherstyuk OA, Sarychev LP, Ustenko RL, Sarychev YaV. A role of anatomic knowledge in diagnostics and treatment of diseases of a prostate. Visnik Problem Biologii i Meditsini. 2013;2(3):56-61. (In Russ.)
6. Kurbatov DG, Dubskiy SA, Sitkin II, Lepetukhin AE. X-ray endovascular occlusion of the arteries of the prostate – an alternative innovative method of treatment of patients with prostate adenoma of large size. Urologia. 2013;(2):35-41. (In Russ.)
7. Esilevskiy YuM. Action of inhibitors of phosphodiesterase of the 5th type on a hemodynamics of a vesical and urethral segment. V: Materialy XIII Kongressa Rossiiskogo obshchestva urologov. Moscow, RF; 2013. P. 319-20. (In Russ.)
8. Bertolotto M, Trincia E, Zappetti R, Bernich R, Savoca G, Cova MA. Effect of Tadalafil on prostate haemodynamics: preliminary evaluation with contrast-enhanced US. Radiol Med. 2009 Oct;114(7):1106-14. doi: 10.1007/s11547-009-0449-8
9. Gayvoronskiy IV, Khnykin FN, Vinogradov SV, Grigoryan AS. The variant anatomy of external

- prostatic blood vessels of an adult person. Morfol Vedomosti. 2004;(3-4):93-4. (In Russ.)
10. Urusbambetov AKh, Sapin MR, Borisov AV. Microtopography of intraorganic arteries of a prostate of the person. Morfologiya. 1994;(1-3):125-30. (In Russ.)
11. Usovich AK, Tolstaya SD, Krasnobaev VA, Pet'ko IA. The structural organization of human microvascular complexes of the muscle bundles and glands in ontogenesis. Urologiya. 2013;(2):52-5. (In Russ.)
12. Usovich AK. Vascular tissue relations in human prostate aged between 22 and 36 years. Bolgarskaia Meditsina. 1997;5(1-2):53-5. (In Russ.)
13. Budnik AF, Bogatyreva OE, Pshukova EM. Comparative characteristic of structure of a prostate of children of thoracic age and adult men. Naukovii visnik natsional'nogo universitetu bioresursiv i prirodoresursiv Ukraini. 2013;188(ch 1):79-85. (In Russ.)
14. Kurennoy NV. The clinical value of urinary venous plexus. Kiev, Ukraine: Zdorov'ia; 1968. 116 p. (In Russ.)

Submitted 01.08.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Толстая С.Д. – аспирант кафедры анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Tolstaya S.D. – postgraduate of the Chair of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра анатомии человека. E-mail: svetlana.tolstaya@bk.ru – Толстая Светлана Дмитриевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Human Anatomy. E-mail: svetlana.tolstaya@bk.ru – Tolstaya Svetlana D.

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ТОНУСА СОСУДОВ СЕРДЦА И ЕГО СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У ПОТОМСТВА КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

БЕЛЯЕВА Л.Е., ФЕДЧЕНКО А.Н., ЛАЗУКО С.С., ЛИГЕЦКАЯ И.В., ОРЕХОВА Н.И.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 44-51.

GENDER PECULIARITIES OF CORONARY VESSELS TONE AND CARDIAC CONTRACTILITY DISORDERS IN THE OFFSPRING OF RATS WHICH UNDERWENT CHRONIC STRESS DURING THEIR PREGNANCY

BELYAEVA L.E., FEDCHENKO A.N., LAZUKO S.S., LIGETSKAYA I.V., OREKHOVA N.I.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):44-51.

Резюме.

Цель – изучить тонус сосудов сердца и его сократительную активность на препарате сердец, изолированных по методу Лангендорфа, выделенных у 3-месячных крыс, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 20 белых беспородных крысах массой 200-250 г и их 3-месячном потомстве (n=37). Беременных крыс подвергали хроническому стрессу, сочетая лишение пищи в течение суток при обеспечении свободного доступа крыс к воде, иммобилизацию в пластиковом пенале, заполненном водой комнатной температуры, и контакт крыс с экскрементами кошек для имитации присутствия хищника. Тонус сосудов сердца и его сократительную активность у 3-месячного потомства исследовали на препарате сердца, изолированного по методу Лангендорфа, перфузируемого раствором Кребса-Хензелята стандартного состава и сокращающегося в изометрическом режиме в условиях постоянного потока.

Результаты. Хронический стресс, перенесенный крысами во время беременности, способствовал снижению прироста коронарного перфузионного давления при увеличении объемной скорости коронарного потока от 8 до 10 мл/мин и от 10 до 15 мл/мин на 14% и 23%, соответственно в изолированных сердцах 3-месячного потомства-самцов. Величины развиваемого внутрижелудочкового давления в сердцах самцов, матери которых перенесли хронический стресс во время беременности, были в среднем на 26% меньше таковых, зарегистрированных в сердцах самцов, родившихся у крыс контрольной группы. Скорость сокращения и расслабления миокарда изолированного сердца самцов, матери которых подвергались стрессу во время беременности, была снижена при объемной скорости коронарного потока, составлявшей 8 мл/мин., в одинаковой степени – на 38%.

Заключение. Хронический стресс, воздействующий на организм беременных крыс, способствует снижению тонуса коронарных сосудов, снижению развиваемого внутрижелудочкового давления и уменьшению скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка в изолированных сердцах их 3-месячного потомства самцов, но не самок. Выявленные изменения могут способствовать поражению сердечно-сосудистой системы у такого потомства-самцов.

Ключевые слова: хронический стресс, половозрелое потомство, тонус коронарных сосудов, сократительная функция сердца.

Abstract.

Objectives. To estimate the coronary vessels tone and cardiac contractility of isolated by Langendorff method

hearts received from 3-month offspring born from rats which underwent chronic stress during their pregnancy. Material and methods. Experiments were performed on 20 white mongrel *Rattus Muridae* weighing 200-250 g and their 3-month offspring (n=37). Pregnant rats were exposed to chronic stress combining food deprivation during one day with the provision of free access to water, immobilization in the plastic box filled with water of room temperature, and contact with *Felis excrements* to imitate a predator presence. Coronary vessels tone and cardiac contractility of their 3-month offspring were studied on the isolated by Langendorff method and isometrically contracted heart which was perfused with standard Krebs-Henseleit solution at the constant coronary flow.

Results. Chronic stress during pregnancy contributed to a decrease of the incremental growth of the coronary perfusion pressure on increasing the coronary flow from 8 to 10 ml/min. and from 10 to 15 ml/min by 14% and 23%, respectively, in the hearts of 3-month male offspring. Left ventricular pressure in isolated hearts from 3-month male rats, whose mothers experienced stress during pregnancy, was on an average by 26% lower than that in the control male offspring. Velocity of the myocardium contraction and relaxation of hearts isolated from male offspring, whose mothers underwent stress during pregnancy, was decreased to the same extent (by 38%) at the coronary flow amounting to 8 ml/min.

Conclusions. Chronic stress exerting influence on the pregnant rats contributes to a decrease of coronary vessels tone and left ventricular pressure, reduction in velocity of the myocardial contraction and relaxation in hearts isolated from male, but not female 3-month offspring. The documented changes may promote the cardiovascular system damage in such male offspring.

Key words: chronic stress, mature offspring, coronary vessels tone, myocardial contractility.

Результаты экспериментальных и клинических исследований, выполненных в последние десятилетия, свидетельствуют о том, что действие различных патогенных факторов на материнский организм сопровождается нарушениями формирования сердца и сосудов плода. Эти нарушения характеризуются изменениями соотношения между клеточными и стромальными элементами в миокарде и в сосудистой стенке, нарушениями количества рецепторов к гормонам и биологически активным веществам, разнообразными изменениями внутриклеточных сигнальных путей и др. [1, 2, 3]. Подобные изменения на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях создают предпосылки для формирования высокой уязвимости сердечно-сосудистой системы такого потомства при предъявлении повышенных требований к этой системе в условиях действия различных стрессоров уже в постнатальном периоде. Повышенная уязвимость сердечно-сосудистой системы такого потомства к действию патогенов объясняет, в частности, большую распространенность артериальной гипертензии и ее осложнений у взрослых индивидуумов, родившихся у матерей, беременность которых протекала в неблагоприятных условиях [4, 5]. Последствия действия стрессоров на организм беременных на популяционном уровне могут проявляться в виде более высокой заболеваемости и смер-

ности, что имеет не только отрицательные медицинские, но и социальные последствия. В связи с вышеизложенным, особый интерес представляет изучение «следов», оставляемых стрессорами, действующими на организм беременных, на механизмы регуляции тонуса сосудов сердца и его сократительной активности у взрослого потомства. Полученные данные, во-первых, расширят представления о пренатальном программировании развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, и, во-вторых, позволят разработать новые подходы к предупреждению и коррекции таких заболеваний у потомства, родившегося у матерей, испытывавших действие стрессоров во время беременности.

Цель работы – изучить тонус сосудов сердца и его сократительную активность на препарате сердец, изолированных по методу Лангендорфа, выделенных у 3-месячных крыс, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности.

Материал и методы

Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990). Для получения потомства в клетки в соотношении 1:1 были высажены 4-месячные самки

и самцы *Rattus Muridae*, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион питания. После наступления беременности, о чем косвенно свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, а из самок методом случайного выбора сформировали группы «контроль» и «стресс» (по 10 крыс в каждой). Для моделирования хронического стресса [6] во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^\circ\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20 минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение одних суток). Тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда 3-месячного потомства изучали на препаратах сердец крыс, изолированных по методу Лангендорфа. Сердца перфузировали раствором Кребса-Хензелейта стандартного состава, насыщенным карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2), при объемной скорости коронарного потока (ОСКП), составлявшей 6, 8, 10 и 15 мл/мин, используя установку для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных ИН-SR типа 844/1 (HSE-НА, ФРГ), оборудованную датчиками для измерения аортального и развиваемого внутрижелудочкового давления (Isotec pressure transducer). Датчики были соединены с модулями для измерения давления ТАМ-А, HSE-НА. Компьютерную регистрацию и обработку измеряемых показателей осуществляли с помощью программы ACAD (HSE, ФРГ). Сердца сокращались в постоянном ритме с частотой 240 в минуту при подаче импульсов от электростимулятора С тип - 224 (HSE-НА, ФРГ). По истечении 15 мин., необходимых для стабилизации работы сердец, регистрировали коронарное перфузионное давление (КПД) и рассчитывали силовые и скоростные показатели его работы (развиваемое внутрижелудочковое давление – РВД, скорость сокращения и расслабления миокарда левого желудочка). Статистическую обработку цифровых данных, представленных в виде Ме (15%; 85%), проводили с помощью программы «Statistica 10.0», с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия цифровых показателей считали ста-

тистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В сердцах 3-месячных крыс-самок, родившихся у животных, не подвергавшихся стрессу (группа «потомство-контроль самки»), ступенчатое повышение ОСКП приводило к закономерному увеличению коронарного перфузионного давления на 31% – при увеличении ОСКП от 6 до 8 мл/мин, на 37% – при ее увеличении от 8 до 10 мл/мин, и на 90% при увеличении ОСКП от 10 до 15 мл/мин, что свидетельствует о повышении тонуса сосудов сердца в ответ на увеличение растягивающего коронарные сосуды перфузионного давления. Сходная динамика прироста КПД в ответ на увеличение ОСКП была зарегистрирована и в сердцах половозрелых самцов, родившихся у контрольных самок (табл. 1). Половые отличия показателей РВД, а также скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка (dLVPdt max и dLVPdt min, соответственно) изолированных сердец самок и самцов-потомства контрольных крыс также не были выявлены.

В сердцах крыс-самок, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности (группа «потомство-стресс самки»), динамика изменения КПД при увеличении ОСКП и степень прироста КПД не отличались от контрольной группы животных. В сердцах крыс группы «потомство-стресс самки» развиваемое внутрижелудочковое давление, равно как dLVPdt max и dLVPdt min при всех изучаемых уровнях ОСКП, статистически значимо не отличались от соответствующих показателей сократительной функции миокарда изолированных сердец крыс группы «потомство-контроль самки».

В изолированных сердцах крыс группы «потомство-стресс самцы» наблюдалось снижение прироста коронарного перфузионного давления при увеличении ОСКП от 8 до 10 мл/мин. и от 10 до 15 мл/мин. на 14% и 23%, соответственно ($p<0,05$, по сравнению с КПД в сердцах крыс группы «потомство-контроль самцы»). Более того, в изолированных сердцах потомства-самцов, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности, КПД при всех изучаемых уровнях ОСКП было достоверно ниже, чем в серд-

Таблица 1 – Коронарное перфузионное давление и показатели сократительной функции миокарда 3-месячного потомства крыс, перенесших хронический стресс во время беременности

Показатели	ОСКП, мл/мин	Группы животных			
		Потомство «контроль»		Потомство «стресс»	
		♀ (n=10)	♂ (n=6)	♀ (n=10)	♂ (n=11)
КПД, мм рт. ст.	6	35,55 (25,50; 50,00)	29,95 (26,30; 49,90)	37,90 (28,20; 47,70)	29,90 (23,00; 37,10)**
	8	46,50 (32,20; 55,50)	41,50 (35,10; 62,30)	46,20 (36,90; 64,60)	37,50 (30,30; 46,10)**
	10	63,75 (38,70; 77,50)	55,15 (46,00; 79,40)	59,10 (47,00; 80,40)	47,70 (39,50; 53,30)*, **
	15	122,35 (71,70; 130,10)	100,30 (65,20; 144,40)	98,65 (78,10; 120,40)	66,80 (58,80; 108,20)*, **
РВД, мм рт. ст.	6	35,15 (17,10; 58,00)	50,40 (35,60; 69,40)	34,40 (26,90; 44,90)	32,00 (21,10; 45,60)*
	8	54,75 (19,60; 73,20)	75,80 (53,30; 104,00)	49,10 (36,10; 58,40)	42,90 (35,70; 55,30)*
	10	64,05 (28,80; 90,40)	76,95 (63,20; 132,00)	67,70 (42,70; 92,30)	53,20 (47,40; 73,00)*
	15	85,70 (55,70; 94,30)	100,75 (71,00; 143,90)	81,80 (63,10; 109,00)	74,00 (66,80; 107,80)
dLVPdt max, мм рт. ст.×с ⁻¹	6	948,50 (555,00; 1804,00)	1010,00 (740,00; 1511,00)	946,50 (864,00; 1912,00)	1002,00 (718,00; 1379,00)
	8	1226,00 (586,00; 2113,00)	1835,00 (1233,00; 2375,00)	1187,50 (956,00; 2020,00)	1141,00 (956,00; 1588,00) *
	10	1557,50 (833,00; 2406,00)	2205,00 (1079,00; 4025,00)	1603,50 (1249,00; 2344,00)	1419,00 (1280,00; 2976,00)
	15	1642,00 (879,00; 3069,00)	2613,50 (1555,00; 4377,00)	1819,50 (1588,00; 2606,00)	1820,00 (1604,00; 3514,00)
dLVPdt min, мм рт. ст.×с ⁻¹	6	539,50 (401,00; 1018,00)	655,00 (555,00; 956,00)	655,50 (609,00; 895,00)	586,00 (540,00; 941,00)
	8	821,00 (493,00; 1434,00)	1079,50 (756,00; 1388,00)	894,50 (586,00; 1164,00)	663,00 (586,00; 1079,00) *
	10	1195,00 (540,00; 1588,00)	1318,00 (663,00; 1866,00)	1118,00 (833,00; 1635,00)	833,00 (756,00; 2020,00)
	15	1186,50 (740,00; 1881,00)	1734,50 (970,00; 2005,00)	1233,50 (971,00; 1681,00)	1172,00 (1091,00; 2020,00)

Примечание: * – $p < 0,05$ сравнение с группой «потомство-контроль самцы», ** – $p < 0,05$ сравнение с группой «потомство-стресс самки».

цах крыс группы «потомство-стресс самки» в среднем на 23%. Величины развиваемого внутрижелудочкового давления в сердцах самцов, матери которых перенесли хронический стресс во время беременности, были в среднем на 26% меньше значений РВД в группе «потомство-контроль самцы» при ОСКП 6, 8 и 10 мл/мин (Табл.). Скорость сокращения и расслабления миокарда изолированного сердца самцов, матери которых подвергались стрессу во время беременности, была снижена при ОСКП 8 мл/мин. в одинаковой степени – на 38% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Нами было обнаружено, что стойкое воздействие нескольких стрессоров на организм беременных крыс в течение всего периода беременности сопровождается нарушениями тонуса сосудов сердца и его сократительной активности у половозрелого 3-месячного потомства-самцов, но не самок. Менее выраженная степень прироста коронарного перфузионного давления в ответ на растяжение сосудов сердца увеличивающимся объемом

перфузионной жидкости, выявленная в изолированных сердцах самцов группы «потомство-стресс», по сравнению с таковой в контроле, свидетельствует об ослаблении миогенного тонуса сосудов сердца этих животных. Ранее при перфузии изолированных сердец крыс в изотоническом режиме (сокращающихся без баллончика) нами был установлен факт нарушения ауторегуляторной способности коронарных сосудов половозрелых самцов, матери которых перенесли хронический стресс во время беременности, что проявлялось снижением индекса ауторегуляции на 50,0 и 38,2% при переходе ПД от 80 к 100 мм рт. ст. и от 100 к 120 мм рт. ст., соответственно [7]. Полученные нами данные при перфузии сердец, сокращающихся в изометрическом режиме, подтверждают результаты, опубликованные ранее. Впервые установлено, что сочетанное действие нескольких стрессоров во время беременности вызывает нарушения сократительной функции миокарда потомства-самцов. Выявленные факты снижения развиваемого внутрижелудочкового давления и уменьшения скорости сокращения и расслабления миокарда изолированных сердец крыс-самцов, матери которых перенесли стресс во время беременности, свидетельствуют о достаточно стойких последствиях действия неблагоприятных факторов во время беременности у потомства. Повидимому, именно наличием таких «следов» объясняется факт развития «постстрессорной кардиомиопатии» после острого 2-кратного 2-часового иммобилизационного стресса у потомства-самцов крыс, матери которых подвергались комбинированному стрессу во время беременности (в виде ежедневных подкожных инъекций физиологического раствора и ежедневных перемещений в другие клетки с 14-го по 21-й день беременности) [8]. Однако, в отличие от этого исследования, постнатальный период потомства, матери которых подвергались стрессу в нашем эксперименте, протекал без особенностей. Снижение показателей dLVPdt max и dLVPdt min, характеризующих скорость сокращения и расслабления миокарда левого желудочка, соответственно, в изолированных сердцах самцов группы «потомство-стресс» указывает на наличие признаков как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда. Доказано, что у плодов с синдромом задержки внутриутроб-

ного развития, сформировавшимся в результате различных причин, выявляются признаки систолической дисфункции миокарда [9]. В свою очередь, систолическая дисфункция миокарда может неизбежно прогрессировать при предъявлении повышенных требований к сердечно-сосудистой системе, что имеет место, в частности, при стойком повышении артериального давления, которое было выявлено нами ранее у крыс, перенесших пренатальный стресс [10]. Диастолическая дисфункция миокарда в этих условиях не менее опасна, так как потенциально способна привести к развитию диастолической сердечной недостаточности (т.н. сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), нарушению кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда и прогрессированию ремоделирования миокарда [11]. Доказано, что даже при отсутствии признаков сердечной недостаточности диастолическая дисфункция ассоциируется с увеличением смертности [12]. Развитие диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у самцов, матери которых перенесли хронический стресс во время беременности, может быть обусловлено двумя взаимосвязанными причинами: во-первых, увеличением жесткости миокарда левого желудочка, и, во-вторых, нарушением обратного захвата ионов кальция саркоплазматическим ретикулумом кардиомиоцитов. Повышение жесткости миокарда левого желудочка у организмов, матери которых испытывали действие неблагоприятных факторов во время беременности (гипоксии, компонентов табачного дыма, высокого содержания поваренной соли в рационе и др.) уже доказано [13, 14, 15] и обусловлено активацией фибробластов в условиях окислительного стресса, а также дисбалансом цитокинов и факторов роста в развивающемся сердце плода. Одной из причин как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка самцов, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, может быть нарушение гомеостаза ионов кальция в кардиомиоцитах вследствие количественных и/или качественных изменений кальциевых каналов кардиомиоцитов. По крайней мере, нарушения функционирования кальциевых каналов высокой проводимости и кальциевых каналов L-типа выявлены в нейронах гиппокампа потомства, матери которо-

го подвергались иммобилизационному стрессу во время беременности [16].

Половые отличия показателей, характеризующих тонус сосудов изолированных сердец и их сократительную активность, выявленные нами ранее, а также в настоящем исследовании можно объяснить следующим. Многочисленные гены в своих промоторных участках имеют сайты для связывания с проникающими в ядро половыми стероидами, и после связывания комплекса гормон/рецептор с соответствующим участком ДНК экспрессия этих генов изменяется. Кроме того, половые стероиды посредством т.н. «негеномных» механизмов способны фосфорилировать протеинкиназы, которые затем взаимодействуют с гистоновыми деацетилазами. В результате изменяется степень ацетилирования белков-гистонов, а, следовательно, и характер экспрессии генов [17]. В силу того, что активность гистоновых деацетилаз неразрывно связана с активностью ДНК-метилтрансфераз, половые стероиды также способны изменять степень метилирования ДНК в области CpG-«островков» и вызывать стойкие, специфические для каждого пола изменения характера экспрессии самых различных генов [18]. Несмотря на то, что точные механизмы полового диморфизма изменений, вызванных пренатальным стрессом, окончательно не изучены, уже сейчас становится понятным, что врачи-педиатры при проведении мероприятий в рамках диспансеризации должны уделять больше внимания мальчикам, матери которых во время беременности испытывали действие неблагоприятных факторов на организм.

Заключение

Результаты исследования, выполненного нами, позволяют сделать следующий вывод:

Хронический стресс, воздействующий на организм беременных крыс, способствует снижению тонуса коронарных сосудов, снижению развиваемого внутрижелудочкового давления и уменьшению скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка в изолированных сердцах их 3-месячного потомства самцов, но не самок.

Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь «Оценить

отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов предупреждения выявленных нарушений».

Литература

1. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1 / A. N. Paradis [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 2. – P. e0116600.
2. Isocaloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring / M. Kawamura [et al.] // Endocr. J. – 2009. – Vol. 56, N 5. – P. 679–689.
3. High-salt diet during pregnancy and angiotensin-related cardiac changes / Y. Ding [et al.] // J. Hypertens. – 2010 Jun. – Vol. 28, N 6. – P. 1290–1297.
4. Palinski, W. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis / W. Palinski, C. Napoli // FASEB J. – 2002 Sep. – Vol. 16, N 11. – P. 1348–1360.
5. Bercovich, E. Long-term health effects in adults born during the Holocaust / E. Bercovich, L. Keinan-Boker, S.M. Shasha // Isr. Med. Assoc. J. – 2014 Apr. – Vol. 16, N 4. – P. 203–207.
6. Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia / J. I. Koenig [et al.] // Behav. Brain Res. – 2005 Jan. – Vol. 156, N 2. – P. 251–261.
7. Аллостатическая нагрузка на беременных крыс и особенности регуляции тонуса коронарных сосудов их половозрелого потомства / А. Н. Федченко [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 32–38.
8. p38 MAP kinase inhibitor reverses stress-induced myocardial dysfunction in vivo / F. Chen [et al.] // J. Appl. Physiol. (1985). – 2009 Apr. – Vol. 106, N 4. – P. 1132–1141.
9. Systolic myocardial velocity alterations in the growth-restricted fetus with cerebroplacental redistribution / L. U. Larsen [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009 Jul. – Vol. 34, N 1. – P. 62–67.
10. Хронический непредсказуемый стресс у беременных крыс и здоровье их потомства / Л. Е. Беляева [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 7. – С. 852–863.
11. Komamura, K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure / K. Komamura // Cardiol. Res. Pract. – 2013. – Vol. 2013.
12. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function / C. M. Halley [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2011 Jun. – Vol. 171, N 12. – P. 1082–1087.
13. Effects of antenatal hypoxia on tissue homeostasis in the myocardium of albino rats: early and delayed

consequences / S. I. Zubenko [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2014 Jul. – Vol. 157, N 3. – P. 320–323.

14. Prenatal nicotine exposure induces gender-associated left ventricular-arterial uncoupling in adult offspring / Z. Wang [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2015. – Vol. 12, N 1. – P. 410–418.
15. A maternal high salt diet disturbs cardiac and vascular function of offspring / K. Maruyama [et al.] // Life Sci. – 2015 Sep. – Vol. 136. – P. 42–51.
16. The effects of prenatal stress on expression of CaMK-

II and L-Ca²⁺ channel in offspring hippocampus / Q. Cai [et al.] // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). – 2011. – Vol. 43, N 8. – P. 601–606.

17. Sex steroid hormones matter for learning and memory: estrogenic regulation of hippocampal function in male and female rodents / K. M. Frick [et al.] // Learn. Mem. – 2015 Aug. – Vol. 22, N 9. – P. 472–493.
18. Gender-specific postnatal demethylation and establishment of epigenetic memory / Y. Reizel [et al.] // Genes. Dev. – 2015 May. – Vol. 29, N 9. – P. 923–933.

Поступила 20.09.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Paradis AN, Gay MS, Wilson CG, Zhang L. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1. PLoS One. 2015 Feb 18;10(2):e0116600. doi: 10.1371/journal.pone.0116600
2. Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Fujii T, Makino H, et al. Isocaloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring. Endocr J. 2009;56(5):679–89.
3. Ding Y, Lv J, Mao C, Zhang H, Wang A, Zhu L, et al. High-salt diet during pregnancy and angiotensin-related cardiac changes. J Hypertens. 2010 Jun;28(6):1290–7. doi: 10.1097/HJH.0b013e328337da8f
4. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. FASEB J. 2002 Sep;16(11):1348–60. doi: 10.1096/fj.02-0226rev
5. Bercovich E, Keinan-Boker L, Shasha SM. Long-term health effects in adults born during the Holocaust. Isr Med Assoc J. 2014 Apr;16(4):203–7.
6. Koenig JJ, Elmer GI, Shepard PD, Lee PR, Mayo C, Joy B, et al. Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. Behav Brain Res. 2005 Jan;156(2):251–61. doi: 10.1016/j.bbr.2004.05.030
7. Fedchenko AN, Belyaeva LE, Lazuko SS, Ligetskaya IV, Kovzova EI. Allostatic pressure on pregnant rats and the features of the regulation of coronary vessels of mature posterity. Vestn VGMU. 2015;14(5):32–8. (In Russ.)
8. Chen F, Kan H, Hobbs G, Finkel MS. p38 MAP kinase inhibitor reverses stress-induced myocardial dysfunction in vivo. J Appl Physiol (1985). 2009 Apr;106(4):1132–41. doi: 10.1152/japplphysiol.90542.2008
9. Larsen LU, Sloth E, Petersen OB, Pedersen TF, Sorensen K, Uldbjerg N. Systolic myocardial velocity alterations in the growth-restricted fetus with cerebroplacental redistribution. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul;34(1):62–7. doi: 10.1002/uog.6375
10. Belyaeva LE, Fedchenko AN, Lazuko SS, Ligetskaya IV. Chronic unpredictable stress in pregnant rats and the health of their posterity. Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova. 2016;102(7):852–63. (In Russ.)
11. Komamura K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure. Cardiol Res Pract. 2013;2013. doi: 10.1155/2013/824135
12. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. Arch Intern Med. 2011 Jun;171(12):1082–7. doi:10.1001/archinternmed.2011.244
13. Zubenko SI, Yan L, Zhul'kov MO, Lebed'ko OA, Sazonova EN. Effects of antenatal hypoxia on tissue homeostasis in the myocardium of albino rats: early and delayed consequences. Bull Exp Biol Med. 2014 Jul;157(3):320–3. doi: 10.1007/s10517-014-2555-4
14. Wang Z, Ouyang Q, Huang Z, Lin L, Yu E, Ferrari MW. Prenatal nicotine exposure induces gender-associated left ventricular-arterial uncoupling in adult offspring. Mol Med Rep. 2015;12(1):410–8. doi: 10.3892/mmr.2015.3364
15. Maruyama K, Kagota S, Van Vliet BN, Wakuda H, Shinozuka K. A maternal high salt diet disturbs cardiac and vascular function of offspring. Life Sci. 2015 Sep;136:42–51. doi: 10.1016/j.lfs.2015.06.023
16. Cai Q, Zhang B, Huang S, Wang T, Zhou T. The effects of prenatal stress on expression of CaMK-II and L-Ca²⁺ channel in offspring hippocampus. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2011;43(8):601–6. doi: 10.1093/abbs/gmr057
17. Frick KM, Kim J, Tuscher JJ, Fortress AM. Sex steroid hormones matter for learning and memory: estrogenic regulation of hippocampal function in male and female rodents. Learn Mem. 2015 Aug;22(9):472–93. doi: 10.1101/lm.037267.114
18. Reizel Y, Spiro A, Sabag O, Skversky Y, Hecht M, Keshet II, et al. Gender-specific postnatal demethylation and establishment of epigenetic memory. Genes Dev. 2015 May;29(9):923–33. doi: 10.1101/gad.259309.115

Submitted 20.09.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Федченко А.Н. – м.м.н., преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Лазуко С.С. – к.б.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Лигецкая И.В. – ассистент кафедры патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Орехова Н.И. – магистрант кафедры патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра патологической физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

Information about authors:

Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Fedchenko A.N. – Master of Medical Sciences, teacher of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lazuko S.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ligetskaya I.V. – teacher of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Orekhova N.I. – MSc (Medicine) student of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Belyaeva Lyudmila E.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ БАКТЕРИЯМИ, ОБРАЗУЮЩИМИ БИОПЛЕНКУ

ОКУЛИЧ В.К.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 52-63.

MICROBIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF INFECTIONS CAUSED BY OPPORTUNISTIC BACTERIA THAT FORM BIOFILM

OKULICH V.K.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):52-63.

Резюме.

Цель – оценить способность условно-патогенных микроорганизмов образовывать бактериальные сообщества, установить их влияние на течение раневой инфекции и определить степень их разрушения антисептиками, сывороткой крови, иммуноглобулинами и ферментами экзополимерного матрикса биоплёнки.

Материал и методы. С помощью разработанных методов культивирования и исследования, микробных биоплёнок изучены свойства 77 клинических изолятов, выделенных от пациентов с хирургической инфекцией и 83 изолята от пациентов с хроническим периодонтитом. Для определения степени влияния образования бактериями биопленки на течение раневого процесса было проведено комплексное обследование 65 пациентов с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей.

Результаты. Определен достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень продукции биопленки среди изолятов синегнойной палочки, выделенных от пациентов с хирургической инфекцией, из изолятов одонтогенного происхождения лучше биопленку образуют *Streptococcus mutans* и эпидермальный стафилококк ($p > 0,05$). С помощью предложенной экспериментальной модели установлено, что среди антисептиков наиболее сильно разрушает биопленку диметилсульфоксид, активность которого проявляется в первые секунды взаимодействия, и гиалуронидаза Ia типа (оптимальное время экспозиции 20 с). Впервые определена способность иммуноглобулинов с ферментативной активностью, а также сыворотки крови пациентов с инфекционными заболеваниями разрушать микробные биопленки. Установлено влияние способности выделенного возбудителя образовывать биопленки на клинические характеристики раны, а также длительность лихорадки и длительность пребывания в стационаре пациентов с гнойными ранами.

Заключение. В результате изучения микробиологических и иммунологических аспектов бактериальных инфекций определены наибольшие продуценты матрикса биопленки среди условно-патогенных бактерий. Установлено, что диметилсульфоксид и гиалуронидаза Ia типа наиболее эффективно разрушают биопленку. Определено влияние способности возбудителей хирургической инфекции формировать биопленки на динамику раневого процесса.

Ключевые слова: каталитические антитела, абзимы, биопленка, микрофлора, ферменты, антисептики, хирургическая инфекция.

Abstract.

Objectives. To evaluate the ability of opportunistic bacteria to create microbial communities, i.e. biofilms, to establish their influence on wound infections and to assess the destructive capacity of antiseptics, enzymes, patients' sera, and immunoglobulins against exopolymeric biofilm matrix.

Material and methods. By means of the developed methods for biofilm study, 77 clinical isolates of bacteria from patients with surgical infections and 83 clinical isolates from patients with chronic periodontitis were investigated. To determine the influence of biofilm-producing capacity of bacteria on the clinical course of wound infections laboratory and clinical examination of 65 patients with suppurative surgical infections of soft tissues was conducted. **Results.** The significantly higher biofilm production ($p < 0,05$) was established for *Pseudomonas aeruginosa* cultures isolated from patients with surgical infections. More active biofilm production was also determined for *Streptococcus mutans* and *Staphylococcus epidermidis* species residing in the oral cavity ($p > 0,05$). In conditions of our experimental model, dimethylsulfoxide was found to be the most efficient in biofilm disruption amongst the all studied antiseptics; its activity manifests itself in the first few seconds of biofilm treatment; the similar effects were also demonstrated by Ia type hyaluronidase (with optimal exposure time of 20 s). It was determined for the first time that immunoglobulins with enzymatic activity and the sera of patients with infectious diseases are capable of destroying the biofilm matrix. The impact of biofilm-producing capacity of isolated microbial pathogens on clinical characteristics of wounds as well as the length of patients' fever period and the duration of the hospital stay was determined.

Conclusions. As a result of the study of microbiological and immunological aspects of bacterial infections the most active producers of microbial biofilm that pertain to opportunistic microflora were identified. It was also found that dimethylsulfoxide and hyaluronidase of Ia type destroy the biofilm with the highest efficacy. The influence of biofilm-producing capacity of causative agents of surgical infections on the dynamics of the wound healing was established.

Key words: *catalytic antibodies, abzymes, biofilm, microflora, enzymes, antiseptic agents, surgical infection.*

Проблема лечения и профилактики инфекционных заболеваний является одной из приоритетных в здравоохранении. В настоящее время более 35% пациентов хирургического профиля страдают гнойно-воспалительными заболеваниями, вызванными условно-патогенными микроорганизмами; послеоперационные гнойные осложнения развиваются в среднем у 20% пациентов; в общей структуре летальности в хирургических стационарах количество смертельных случаев в связи с инфекционными осложнениями колеблется от 40% до 70%. [1]. Воспалительные заболевания периодонта, которые вызывают микроорганизмы ротовой полости, являются одной из актуальных проблем стоматологии и, по данным ВОЗ, заболеваемость гингивитом и периодонтитом достигает 80-100% [2].

В последние десятилетия постепенно на смену концепции планктонных форм микробного возбудителя заболеваний в хирургии и стоматологии пришли теории ассоциации микробных сообществ – биоплёнок (БП). В химическом отношении матрикс БП неоднороден и различается у разных микроорганизмов. Экстрацеллюлярный слой содержит до 40-95% полисахаридов. Концентрация других химических компонентов очень сильно варьирует. Доля белков может составлять до 60%, липидов до 40% и нуклеиновых кислот до 20%. Данные соединения находятся в гидратированном состоянии, так как 80-90% объема БП

занимает вода [3]. С помощью конфокальной сканирующей лазерной микроскопии установлено, что структура БП не является гомогенным монослоем микробных клеток, а представляет сложную трехмерную биологическую структуру высшей организации жизнедеятельности микробов, в чем-то напоминающей многоклеточный организм, обладающий очень важной особенностью – успешно противостоять внешним факторам агрессии, в том числе ультрафиолетовому излучению, дегидратации, антибиотикам, дезинфектантам и факторам иммунной защиты человека [4, 5]. Многие аспекты функционирования данной многоуровневой системы, их поразительная устойчивость к физическим и биохимическим воздействиям, включающим антибиотико-резистентность [6], до сих пор остаются не изученными. Не полностью определены также факторы, способствующие разрушению БП.

Начиная с середины 80-х годов 20 века сформировалась новая область иммунологии, посвященная исследованию собственной каталитической активности иммуноглобулинов. Иммуноглобулины с ферментными свойствами получили название абзимы (от английской аббревиатуры antibody-enzyme), или каталитически активные антитела [7]. За прошедшее время был накоплен значительный объем материала по этой тематике. Тем не менее, биологическая и патогенетическая роль каталитических антител к настоящему времени остается

понятной не до конца. Большинство авторов в своих работах указывают на негативную роль абзимов в патогенезе различных заболеваний, но в ряде работ указывается на возможное протективное действие каталитических анти-тел [8, 9].

Цель исследования – оценить способность условно-патогенных микроорганизмов образовывать бактериальные сообщества, установить их влияние на течение раневой инфекции и определить степень их разрушения антисептиками, сывороткой крови, иммуноглобулинами и ферментами экзополимерного матрикса биоплёнки.

Материал и методы

С помощью разработанных методов культивирования и исследования микробных биоплёнок изучены свойства 77 клинических изолятов, выделенных от пациентов в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» (РНПЦИХ), а также штаммов *S.aureus* ATCC 6538, *P.aeruginosa* ATCC 9027, *E.coli* ATCC 8739.

С целью изучения продукции БП бактериями периодонтальной микрофлоры было обследовано 89 пациентов на кафедре терапевтической стоматологии УО «ВГМУ» с хроническим периодонтитом и 25 практически здоровых лиц, от которых выделено, идентифицировано и изучено 83 клинических изолята. Все пациенты проходили лечение на клинической базе кафедры терапевтической стоматологии УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника».

Для определения способности штаммов и изолятов к образованию БП был использован разработанный ранее метод с применением 96-луночного полистиролового пластикового планшета [10], который основан на фиксации глютаральдегидом БП, образованной микроорганизмом в лунке планшета, с последующим окрашиванием ее раствором кристаллического фиолетового и экстракцией уксусной кислотой. Оптическая плотность измерялась на фотометре универсальном Ф300 при длине волны 620 нм. Для пересчета единиц оптической плотности в вес микробной БП в мкг на одну лунку 96-луночного полистиролового плоскодонного планшета использовалась следующая формула, которая получена путем

сопоставления оптической плотности различной концентрации раствора кристаллического фиолетового, окрашенного матрикса с массой высушенной неокрашенной БП.

$$X=226,28*[E_{\text{опт. плотность пробы}}-E_{\text{опт. плотность контроля}}]^{1,2755}$$

Для изучения влияния способности возбудителя раневой инфекции влиять на течение раневой инфекции обследовано 65 пациентов с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей, проходивших курс стационарного лечения в РНПЦИХ на базе отделения гнойной хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2012-2015 годах. Пациенты были разделены на группы в зависимости от способности выделенных от них возбудителей формировать БП и получали стандартный комплекс лечебных мероприятий. В группе 1 (34 человека) выделенные возбудители хирургической инфекции не обладали способностью образовывать БП, в группе 2 (31 человек) выделенные возбудители обладали способностью формировать БП.

Средний возраст пациентов группы 1 составил 49 (27-58) лет. При этом женщин было 47% (16 человек), мужчин – 53% (18 человек). Средний возраст пациентов группы 2 составил 42 (25-64) года. При этом женщин было 11 человек (36,5%), мужчин – 20 человек (64,5%).

Для оценки динамики клинической картины определяли сроки очищения раны, появления грануляций, начала краевой эпителизации. Клиническая симптоматика изучалась субъективно и объективно по шкалам. Субъективная оценка: самочувствие (оценивал пациент по 5-балльной шкале, большему количеству баллов соответствовало лучшее состояние); наличие болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (оценка проводилась по адаптированной с изменениями числовой рейтинговой шкале The World Union of Wound Healing Societies, 2004). Объективная оценка: выраженность отека, гиперемии мягких тканей, количество раневого отделяемого (определял врач по адаптированной 10-балльной шкале) [11].

Сбор патологического материала из гнойных ран производили ватным тампоном, который помещали в стерильную пробирку или с использованием транспортной среды. Содержимое абсцессов, раневое отделяемое

помещали в пробирки с мясопептонным бульоном.

Для обнаружения различных видов стрептококков использовали кровяной агар и среду Шедлера, стафилококки выделяли на желточно-солевом агаре, для кишечной группы бактерий применяли среду Эндо или Левина. Культивирование стрептококков осуществлялось в капнофильных условиях в течение 24 часов с использованием анаэроштата.

Идентификацию аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Для идентификации использовали стрипы: ID 32 STAPH – для стафилококков, ID 32 E – для энтеробактерий, ID 32 GN – для грамотрицательных палочек, rapid ID 32 STREP – для стрептококков.

Препараты иммуноглобулинов получали из сывороток крови пациентов с острыми и хроническими гнойно-воспалительными процессами (опытные группы), а также лиц с хирургической патологией без гнойных процессов и у доноров (контрольные группы). Все пациенты, составившие опытные и контрольную группы, прошли комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование.

При исследовании активности сыворотки крови и ферментативной активности иммуноглобулинов G в отношении матрикса БП исследованные пациенты были разделены на 4 клинические группы. I группа – пациенты с хроническими гнойно-воспалительными процессами (трофические язвы, пролежни); II – пациенты с распространенными острыми гнойно-воспалительными процессами (флегмоны мягких тканей); III – пациенты с локальными острыми гнойно-воспалительными процессами (абсцессы мягких тканей); IV – пациенты с тяжелой пневмонией.

Средний возраст пациентов группы I составил 69 (53-75) лет. При этом женщин было 46,15% (6 человек), мужчин – 53,85% (7 человек). Средний возраст пациентов группы II составил 57 (19-72) лет. При этом мужчин было 9 человек (71,82%), женщин – 2 человека (18,18%). Средний возраст пациентов группы III составил 42 (21-58) года. При этом женщин было 8 (80%), мужчин – 2 человека (20%).

Средний возраст пациентов группы IV составил 37 (28-55) года. При этом женщин было 3 (30%), мужчин – 7 человек (70%). Средний возраст доноров составил 40 (28-50) лет. При этом женщин было 8 человек (36,36%), мужчин – 14 человек (63,74%).

Кровь забиралась натощак с 8 до 9 часов утра из локтевой вены, центрифугировалась со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут; сыворотка отбиралась, замораживалась и хранилась при температуре -250°C.

Выделение иммуноглобулинов начинали в день забора сыворотки крови без предварительного замораживания. Очистка проводилась в несколько этапов риванол-сульфатным методом с использованием аффинной хроматографии на стафилококковом протеине А [12].

Биопленки получали после культивирования в течение 3 суток, используя штаммы коллекции ATCC, указанные выше, и клинический изолят *S. oralis*, выделенный от пациента с хроническим периодонтитом.

Для оценки способности антисептиков, ферментов, сывороток и IgG расщеплять экзополимерный матрикс БП использован разработанный ранее метод, основанный на расщеплении субстрата частиц матрикса БП диаметром 80-120 мкм, связанных с Конго-красным. Конго-красный (максимальный спектр поглощения 495 нм) переходит в раствор, изменяя его цвет с прозрачного на красный [13]. Для пересчета единиц оптической плотности в мкг/мл выделенного Конго-красного использовалась формула:

$$X = (0,101 + 11,04 * [E_{\text{опт. плотность пробы}} - E_{\text{опт. плотность контроля}}])^2$$

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica» (Version 10, StatSoft Inc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (σ). Для определения достоверности отличия групп использовался критерий Стьюдента. При парности наблюдений в выборках использовали критерий Вилкоксона. При распределении признака, от-

личном от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Данные представляли в виде Me (LQ-UQ). Для оценки статистической значимости между несвязанными группами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Корреляции вычислялись методом Пирсона.

Результаты и обсуждение

Установлено, что большинство возбудителей хирургической инфекции и хронического периодонтита способны формировать биоплёнки. В ходе исследований произведена количественная оценка способности возбудителей инфекции формировать БП в 96-луночном полистироловом планшете, что представлено в таблице 1.

Согласно полученным результатам синегнойная палочка обладает наибольшей продуцирующей способностью БП. Данный микроорганизм достоверно ($p < 0,05$) более высокий продуцент, чем золотистый и эпидермальный стафилококк. Среди штаммов одонтогенного происхождения лучше всего образуют БП *S. mutans* и эпидермальный стафилококк ($p > 0,05$).

С использованием разработанной модели изучено действие наиболее часто используемых антисептиков на матрикс БП бактерий (*E. coli*, *S. aureus* и *S. oralis*), меченый Конго-красным (табл. 2). Все антисептики исследовались в 1/2 дифференцирующей концентрации при экспозиции 30 минут. Обнаружено, что наиболее активным в отношении матрикса биоплёнки *E. coli*, *S. oralis* и *S. aureus*, меченого Конго-красным, оказался диметилсульфоксид (димексид), соответственно $3,83 \pm 0,75$, $16,59 \pm 1,26$ и $20,47 \pm 0,84$ мкг/мл. Несмотря на существенные различия в активности против БП в зависимости от вида продуцирующего микроорганизма, активность димексида во много раз превышает активность других соединений. Активность, равная или близкая к нулевому уровню в отношении матрикса БП, меченого Конго-красным, определена у таких антисептиков, как 3% перекись водорода, цетилпиридиния хлорид, 2% хлоргексидин биглюконат. Антисептики, у которых не было выявлено активности, в таблицу не включены: септомирин (мирамистин), стоматидин (гексетидин), хлоргексидина биглюконат 0,05%, «Белодез» (гипохлорит натрия 3%), фурациллин и йодиксин. В то же время «Инол» и изопропиловый спирт, которые обладают относительно

Таблица 1 – Качественные и количественные характеристики способности возбудителей инфекции формировать биопленку

Микроорганизм	n	Масса БП Me (LQ - UQ), мкг/лунку	min	max	% бактерий, не образующих БП
Изоляты, выделенные от пациентов с хирургической инфекцией					
<i>E. coli</i>	8	3,31 (0,48-11,39)	0,26	22,2	0
<i>P.aeruginosa</i>	16	11,55 (2,58-24,14)	0,98	98,5	0
<i>S.aureus</i>	41	3,38 (1,94-5,99)	0,4	65,6	0
<i>S. epidermitidis</i>	7	3,61 (0,67-8,71)	0,26	10,64	0
<i>Acinetobacter spp.</i>	7	4,8 (2,47-27,98)	1,4	48,9	0
Изоляты одонтогенного происхождения (периодонтальная микрофлора)					
<i>Streptococcus oralis</i>	26	9,6 (6,11-12,3)	1,34	35,1	19
<i>S. mutans</i>	3	10,8 (9,5-16,8)	9,5	22,9	0
<i>S. sanguis</i>	11	8,7 (4,9-16,1)	3,3	27,9	36,4
<i>S. mitis</i>	10	6,9 (5,5-10,2)	2,9	15,5	10
<i>S. anginosus</i>	7	8,7 (5,2-11,9)	4,8	20,5	28,6
<i>G. morbillorum</i>	7	6,3 (3,71-4,2)	2,3	38	14,3
<i>L. lactis</i>	6	5,4 (4,9-5,8)	4,8	20,5	33,3
<i>S. epidermitidis</i>	13	10,3 (8,1-11,3)	5,3	11,8	23

Таблица 2 – Способность антисептиков к разрушению экзополимерного матрикса биопленки *E. coli*, *S. aureus* и *S. oralis*

Антисептик	<i>E. coli</i> М±σ, мкг/мл	<i>S. aureus</i> М±σ, мкг/мл	<i>S. oralis</i> М±σ, мкг/мл
Диметилсульфоксид 25%	3,83 ±0,75	16,59 ±1,26	20,47 ±0,84
Перекись водорода 3%	-	0	0,158±0,01
Цетилпиридиния хлорид	-	-	0,23±0,02
«Белсол» (хлоргексидин биглюконат 2%)	-	0	0,05±0,02
«Инол» (73,8% этанол, 3,8% изопропиловый спирт)	-	0,409±0,0002	-
Изопропиловый спирт	-	0,9367±0,0005	-
«Септоцид-синерджи» (70% этанол, бигуаниды 3,5%)	-	0,120±0,003	-

высокой активностью против БП, оказывают раздражающее действие на кожу и не используются в качестве антисептиков для обработки ран и ротовой полости. Поэтому только 25% диметилсульфоксид может быть рекомендован с целью лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с возбудителями, способными формировать биоплёнки.

Также была исследована способность аскорбиновой кислоты и ацетилцистеина разрушать матрикс БП. Активность препаратов составила 0,13±0,02 и 0,42±0,04 мкг/мл соответственно.

Представляется важным определить, какие ферменты, особенно присутствующие в биологических жидкостях человека, способны расщеплять матрикс БП. В связи с этим, была оценена способность сывороточного альбумина, лизоцима, гиалуронидазы Ia (тестикулярная) и IIIa (стрептококковая) типа [14], ДНКазы и некоторых других ферментов к расщеплению матрикса БП *S. aureus* и *S. oralis* (табл. 3). Наибольшую способность к разрушению матрикса БП *S. aureus* и *S. oralis* продемонстрировала гиалуронидаза Ia типа, причем эта активность, вероятно, связана с гидролизом β-N-ацетилгексозаминидных связей гиалуроновой кислоты в составе микробного сообщества. За счет различий в составе экзополимерного матрикса БП способность гиалуронидазы Ia типа к его разрушению различна. Менее устойчив матрикс, образуемый *S. aureus*, чем *S. oralis*, а на БП, образуемую *E. coli*, тестикулярная гиалуронидаза не оказывает значительного разрушительного эффекта. Нормальный человеческий альбумин проде-

монстрировал высокую способность к разрушению матрикса БП. Против БП, образуемой *S. aureus*, *S. oralis*, активность оказалась практически одинаковой, а против БП, образуемой *E. coli*, – более низкой. Среди протеолитических ферментов наибольшую активность демонстрирует протеиназа К, но ее уровень значителен только против БП, образуемой *S. oralis*, что тоже демонстрирует различия в составе биопленки по содержанию белков в зависимости от образующего матрикса микроорганизма. Низкий уровень активности лизоцима свидетельствует о незначительной доле или полном отсутствии пептидогликана в составе экзополимерного матрикса БП *S. aureus* и *S. oralis*. Значительные различия в способности к разрушению матрикса биопленки, образуемыми *E. coli*, *S. aureus* и *S. oralis*, демонстрируют и другие ферменты, но, учитывая их общий низкий уровень, они малопригодны для практического применения.

Ферменты, которые показали наибольшие значения активности при расщеплении БП *S. oralis*, были исследованы в комбинации для выявления их возможного сочетанного применения (табл. 4). Из полученных данных следует, что при комбинации ферментов происходит снижение их активности.

Для определения времени экспозиции и концентрации было изучено действие ферментов и антисептиков на протяжении 24 часов. Установлено, что ДНКазы и гиалуронидаза Ia типа обладают максимальной активностью при экспозиции 20 с в концентрации 1,5 мкг/мл и 0,75 мкг/мл соответственно, в то же время активность диметилсульфоксида оказывается

Таблица 3 – Способность ферментов к расщеплению экзополимерного матрикса биопленки *E. coli*, *S. aureus*, *S. oralis*

Фермент	<i>E. coli</i> М±σ, мкг/мл	<i>S. aureus</i> М±σ, мкг/мл	<i>S. oralis</i> М±σ, мкг/мл
Альбумин (0,1 мг в пробе)	2,1 ± 0,46	3,1 ± 0,22	3,1 ± 0,41
Трипсин (bovine pancreas)	0,034 ± 0,0005	0,061 ± 0,03	0,37 ± 0,06
Пепсин (человеческий)	0,018 ± 0,004	0,058 ± 0,019	0,14 ± 0,029
Альфа-амилаза (porcine pancreas)	0,044 ± 0,02	0,039 ± 0,02	0,12 ± 0,08
Гиалуронидаза Ia (тестикулярного типа)	0,056 ± 0,027	5,86 ± 0,85	1,66 ± 0,2
Гиалуронидаза IIIa (стрептококковая)	0,055 ± 0,06	0,41 ± 0,11	0,1 ± 0,04
Лизоцим (human)	-	0,0126 ± 0,0126	0,013 ± 0,012
Пероксидаза (horseradish)	0,037 ± 0,023	0,23 ± 0,13	0,054 ± 0,06
Протеиназа К (tritrachium album)	0,53 ± 0,1	0,312 ± 0,07	2,26 ± 0,07
Рибонуклеаза (bovine pancreas)	-	0,0126 ± 0,045	0,014 ± 0,011
ДНКаза	0,021 ± 0,004	0,34 ± 0,14	0,18 ± 0,1
Папаин (Carica papaya)	0,05 ± 0,03	0,02 ± 0,007	0

Таблица 4 – Влияние комбинации ферментов на способность расщеплять экзополимерный матрикс биопленки *S. oralis*

Фермент	М± σ, мкг/мл
ДНКаза + Гиалуронидаза Ia типа	0,45 ± 0,02
Протеиназа К + Гиалуронидаза Ia типа	0,31 ± 0,01
Протеиназа К + -ДНКаза	0,13 ± 0,02
Протеиназа К + Гиалуронидаза Ia типа + ДНКаза	0,086 ± 0,02

наибольшей в концентрации 25% и проявляется в первые секунды взаимодействия.

С целью изучения гуморального иммунного ответа макроорганизма на БП изучено влияние иммуноглобулинов и сывороток крови на матрикс БП (табл. 5).

При исследовании способности сывороток крови разрушать экзополимерный матрикс БП *S. aureus* в опытных группах между собой и донорами оказалось, что наименьший уровень активности наблюдался у сывороток пациентов с локальными острыми распространенными гнойно-воспалительными процессами и в группе пациентов с тяжелыми пневмониями.

Результаты оценки способности сывороток разрушать матрикс БП *P. aeruginosa* в целом имели ту же тенденцию, что и результаты, полученные для БП *S. aureus*. При сравнении данных в группах пациентов получены сходные результаты с результатами при реакции с матриксом БП, образованной стафилококком. Результаты представлены в таблице 6.

При анализе результатов выявлена до-

стоверная корреляция уровней активности сывороток по отношению к матриксу БП *S. aureus* и *P. aeruginosa* в группе практически здоровых людей и в совокупности пациентов 1, 2, 3, 4 групп. В отдельных опытных группах такой корреляции обнаружить не удалось.

При сопоставлении способности сывороток крови к разрушению экзополимерного матрикса БП и клиничко-лабораторными проявлениями заболеваний в группе пациентов с локальными гнойно-воспалительными процессами выявлены достоверные ($p < 0,01$) сильные отрицательные корреляции с длительностью гипертермии ($r = -0,76$, $n = 10$) и с площадью раневого дефекта ($r = -0,73$, $n = 10$). В других группах достоверных корреляций не обнаружено. Не обнаружено связи уровня способности сыворотки к расщеплению БП с видом микроорганизма, вызвавшего гнойно-воспалительный процесс, полом и возрастом пациента. Полученные данные свидетельствуют о том, что способность сывороток крови к разрушению матрикса биопленок является одним из факторов гуморальной неспецифиче-

Таблица 5 – Способность сывороток крови разрушать экзополимерный матрикс биопленки *S. aureus*

Группа	n	Me (LQ - UQ), мкг/мл	Достоверность отличий
1. Хронические гнойно-воспалительные процессы	13	9,5 (7,2-14,8)	$p_{1-5} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{4-3} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,001$
2. Распространенные острые гнойно-воспалительные процессы	11	7,4 (5,1- 9,1)	
3. Локальные острые гнойно-воспалительные процессы	10	15,2 (9,4-17,8)	
4. Тяжелые пневмонии	10	7,2 (2,5 - 10,3)	
5. Доноры	21	12,3 (11,5-16,2)	

Таблица 6 – Способность сывороток крови разрушать экзополимерный матрикс биопленки *P. aeruginosa*

Группа	n	Me (LQ - UQ), мкг/мл	Достоверность отличий
1. Хронические гнойно-воспалительные процессы	8	12,7 (10,8 - 13,4)	$p_{1-5} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-3} < 0,005$ $p_{4-5} < 0,001$
2. Распространенные острые гнойно-воспалительные процессы	5	12,1 (7,6 - 14,9)	
3. Локальные острые гнойно-воспалительные процессы	8	15,5 (11,7- 17,7)	
4. Тяжелые пневмонии	9	10,6 (6,12 - 11,3)	
5. Доноры	13	15,5 (13,9 - 17)	

ской резистентности, снижение которого способствует развитию инфекционных процессов.

Выборочно выполнено определение способности сывороток крови расщеплять суспензии матрикса БП после прогревания при температуре 56°C в течение 1 часа для инактивации системы комплемента. Оказалось, что активность сывороток при этом не снижалась (от 13,31±4,25 мкг/мл до 15,32±4,61 мкг/мл; $p > 0,05$), что свидетельствует о незначительном влиянии активации системы комплемента по альтернативному пути на расщепление матрикса биопленок.

В результате проведенного исследования установлено, что препараты иммуноглобулинов доноров и пациентов с хирургической инфекцией способны расщеплять экзополимерный матрикс БП *S. aureus*.

Максимальная активность IgG наблюдалась в группе пациентов с тяжелыми пневмониями – 0,111 (0,032-0,227) мкг/мл, где она была достоверно выше, чем в группах пациентов с хроническими – 0,032 (0-0,071) мкг/мл и распространенными гнойно-воспалительными процессами – 0 (0-0,054) мкг/мл. В целом, активность IgG была не очень высокая. Результаты

представлены в таблице 7. Не обнаружено корреляций способности IgG к расщеплению матрикса БП *S. aureus* с клинико-лабораторными проявлениями заболеваний. Выявлено, что у IgG пациентов с инфекционным процессом, у которых был выделен в качестве возбудителя *S. aureus*, уровень способности разрушать матрикс БП – 0 (0-0,028) мкг/мл был достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у IgG пациентов, у которых была выделена другая микрофлора – 0,04 (0,018-0,09) мкг/мл.

Определена также способность препаратов поликлональных иммуноглобулинов G расщеплять экзополимерный матрикс биопленок псевдомонад.

В результате было выявлено, что у пациентов с хирургической инфекцией способность IgG расщеплять экзополимерный матрикс БП *P. aeruginosa* оказалась достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у доноров, соответственно 0,01 (0-0,012) мкг/мл, $n=31$ и 0,07 (0,04-0,1) мкг/мл, $n=15$. При делении пациентов на группы с острой и хронической хирургической инфекцией уровень активности препаратов иммуноглобулинов G в обеих группах был достоверно ниже, чем в группе доноров (табл. 8).

Таблица 7 – Способность IgG разрушать экзополимерный матрикс биопленки *S. aureus*

Группа	n	Me (LQ - UQ), мкг/мл	Достоверность отличий
1. Хронические гнойно-воспалительные процессы	10	0,032 (0 - 0,071)	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,01
2. Распространенные острые гнойно-воспалительные процессы	9	0 (0 - 0,054)	
3. Локальные острые гнойно-воспалительные процессы	8	0,036 (0 - 0,071)	
4. Тяжелые пневмонии	7	0,111 (0,032-0,227)	
5. Доноры	22	0,04 (0 - 0,118)	

Примечание: между остальными группами достоверных отличий не выявлено (p>0,05).

Таблица 8 – Уровень активности иммуноглобулинов расщепляющих экзополимерный матрикс *P.aeruginosa*

Группа	n	Me (LQ - UQ), мкг/мл	Достоверность отличий
1. Острая хирургическая инфекция	21	0,035 (0 - 0,126)	p ₁₋₃ <0,001
2. Хроническая хирургическая инфекция	10	0,015 (0 - 0,04)	p ₂₋₃ <0,01
3. Доноры	15	0,077 (0,049 - 0,104)	p _{1,2} >0,05

Полученные данные подтверждаются количеством в группах пациентов препаратов иммуноглобулинов G с достоверно положительной активностью, то есть уровнем активности, достоверно превышающим уровень спонтанного распада субстрата в контрольных пробах. В группе доноров достоверно положительная активность выявлена в препаратах иммуноглобулинов G у 14 человек из 15, что достоверно выше (p<0,001), чем у пациентов с хирургической инфекцией – 10 препаратов из 21.

При сравнении активности иммуноглобулинов G в группах пациентов с острой и хронической хирургической инфекцией в первой группе она оказалась значительно выше 0,035 (0 - 0,126) мкг/мл, чем у пациентов с хроническими процессами 0,015 (0-0,04), но это отличие было недостоверным (p>0,05). Полученные данные подтверждаются процентным соотношением пациентов с достоверно положительной активностью иммуноглобулинов при хронической инфекции 1 из 10 и острой 9 из 21 (p<0,05). При сравнении отдельно групп пациентов с острой и хронической хирургической инфекцией количество препаратов IgG с достоверно положительной активностью в обоих случаях было достоверно ниже, чем в группе доноров (соответственно p<0,01 и p<0,0001). Отсюда вероятно предположить, что сниженный уровень активности является predisposing фактором для развития инфекцион-

ного процесса, поскольку при этом снижается доступность бактерий, образующих БП, для факторов иммунной системы, что облегчает процесс инвазии и агрессии микроорганизма.

В ходе проведенного исследования изучена динамика раневого процесса и клинических показателей пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности возбудителя образовывать БП. Длительность лихорадки у пациентов контрольной группы, первой и второй подгрупп с гнойными ранами составила 0 (0-3) суток и 3 (2-8) суток, соответственно (p<0,001). Средняя длительность госпитализации в исследуемых подгруппах также статистически значимо отличалась в зависимости от способности возбудителя образовывать БП. В первой подгруппе средний койко-день составил 11 (8-18) суток, во второй – 21 (11-38) сутки (p<0,001).

Очищение гнойной раны у пациентов контрольной группы первой подгруппы происходило в среднем на 5,5 (4-7) сутки, тогда как у пациентов второй подгруппы очищение раны происходило только на 9,5 (4-16) сутки, различия статистически достоверны (p<0,05). У пациентов первой подгруппы появление грануляций в ране наблюдалось на 4,5 (4-7) сутки, тогда как во второй подгруппе признаки грануляции появлялись лишь на 6,5 (4-14) сутки (p<0,05). Начало краевой эпителизации при выявлении способности возбудителя к фор-

мированию БП также наступало позже, чем в случае отсутствия у возбудителя способности образовывать БП, соответственно, во второй подгруппе эпителизация появлялась на 9 (4-16) сутки, в первой - на 7 (5-8) сутки ($p < 0,05$).

Самочувствие пациентов первой и второй подгрупп контрольной группы в течение первых суток лечения статистически значимо не отличалось: 3 (3-3) балла в первой подгруппе и 3 (3-4) балла во второй ($p > 0,05$). Такая же ситуация наблюдалась и на пятые сутки госпитализации - 4 (4-4) в первой подгруппе и 4 (4-3) балла во второй ($p > 0,05$). Однако на 10-е сутки лечения самочувствие пациентов первой подгруппы контрольной группы статистически значимо было лучше, чем у пациентов второй подгруппы: 4 (4-5) балла и 4 (3-4) балла соответственно ($p < 0,01$).

Выраженность болевого синдрома у пациентов первой и второй подгрупп в течение первых суток лечения статистически значимо не отличалась: 8 (8-8) баллов в первой подгруппе и 8 (7-8) баллов во второй ($p > 0,05$). Такая же ситуация наблюдалась и на пятые сутки госпитализации: 6 (6-7) баллов в первой подгруппе и 7 (5-8) баллов – во второй ($p > 0,05$). Однако на 10-е сутки лечения выраженность болевого синдрома у пациентов первой подгруппы контрольной группы статистически значимо была ниже ($p < 0,01$), чем у пациентов второй подгруппы, 5 (4-5) баллов и 6 (5-7) баллов соответственно.

Выраженность отёка у пациентов первой и второй подгрупп контрольной группы в течение первых суток лечения статистически значимо не отличалась: 8 (7-8) баллов в первой подгруппе и 8 (7-8) баллов во второй ($p > 0,05$). Такая же ситуация наблюдалась и на пятые сутки госпитализации: 6 (5-7) баллов в первой подгруппе и 6 (5-7) баллов – во второй ($p > 0,05$). В то же время на 10-е сутки лечения выраженность отёка у пациентов первой подгруппы контрольной группы статистически значимо была ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов второй подгруппы: 4 (3-5) балла и 5 (4-7) баллов соответственно.

Выраженность гиперемии мягких тканей у пациентов первой и второй подгрупп в течение первых суток лечения статистически значимо не отличалась: 8 (7-8) баллов в первой подгруппе и 8 (7-8) баллов во второй ($p > 0,05$). Такая же ситуация наблюдалась и на пятые

сутки госпитализации: 6 (4-6) баллов в первой подгруппе и 6 (5-7) баллов во второй ($p > 0,05$). При этом на 10-е сутки лечения выраженность гиперемии у пациентов первой подгруппы контрольной группы была значительно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов второй подгруппы: 4 (3-5) балла и 5 (4-6) баллов соответственно.

Количество раневого отделяемого у пациентов первой и второй подгрупп в течение первых суток лечения статистически значимо не отличалось: 8 (7-8) баллов в первой подгруппе и 7 (6-8) баллов во второй ($p > 0,05$). Такая же ситуация наблюдалась и на пятые сутки госпитализации: 5 (4-7) в первой подгруппе и 5 (4-7) баллов во второй ($p > 0,05$). Однако на 10-е сутки лечения количество раневого отделяемого у пациентов первой подгруппы контрольной группы статистически значимо было меньше ($p < 0,05$), чем у пациентов второй подгруппы: 3 (2,5-4,5) балла и 5 (3-7) баллов соответственно.

Полученные результаты указывают на отсутствие отличий в клинической картине до лечения и в первые сутки лечения, что не позволяет назначить терапию с учётом способности возбудителей образовывать биоплёнку, основываясь только на клинических показателях. Однако наличие статистически значимых отличий на 10-е сутки указывает на недостаточную эффективность лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей, возбудители которой способны формировать биоплёнку.

Таким образом, полученные данные указывают, что клинические характеристики раны, а также длительность лихорадки и длительность пребывания в стационаре пациентов с гнойными ранами зависят от способности выделенного возбудителя образовывать микробное сообщество – БП. В случае, если возбудитель обладает способностью формировать БП, сроки очищения раны, появления грануляций и начала краевой эпителизации достоверно увеличиваются. Период лихорадки и длительность госпитализации достоверно больше у пациентов, выделенный возбудитель которых способен образовывать БП.

Использование клинического принципа для лечения гнойных ран в зависимости от способности возбудителей формировать БП имеет ограничения. Полученные результаты указывают на отсутствие влияния способно-

сти формировать БП на динамику раневого процесса до лечения и в первые сутки лечения, что не позволяет назначить терапию с учётом способности возбудителей образовывать биоплёнку, основываясь только на клинических показателях.

Заключение

1. Установлено, что среди изолятов, выделенных от пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, синегнойная палочка достоверно ($p < 0,05$) более высокий продуцент матрикса биопленки, чем золотистый и эпидермальный стафилококк. Наибольшим уровнем продукции биопленки из изолятов одонтогенного происхождения обладают *Streptococcus mutans* и эпидермальный стафилококк, однако различия по сравнению с другими бактериями недостоверны ($p < 0,05$).

2. С помощью предложенной экспериментальной модели биопленки, меченой Конго-красным, обнаружено, что среди антисептиков, широко распространенных в клинической практике, наиболее эффективен в отношении биопленки, образованной *E. coli*, *S. aureus* и *S. oralis*, 25% диметилсульфоксид, активность которого проявляется в первые секунды взаимодействия. Среди исследованных ферментов наибольшая активность наблюдалась у гиалуронидазы Ia типа, оптимальное время экспозиции 20 с.

3. При исследовании способности сывороток крови разрушать экзополимерный матрикс биопленки *Staphylococcus aureus* оказалось, что она была достоверно ($p < 0,01$) ниже у пациентов с гнойно-воспалительными процессами, чем у доноров. Та же закономерность отмечалась при изучении воздействия на биопленку *Pseudomonas aeruginosa*. У пациентов с инфекционными процессами уровень активности сыворотки крови был достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у доноров, соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что способность сывороток крови к разрушению матрикса биопленок является одним из факторов гуморальной неспецифической резистентности, снижение которого способствует развитию инфекционных процессов.

4. Впервые выявлена способность препаратов поликлональных иммуноглобулинов класса G разрушать бактериальную

биопленку. Ферментативная активность иммуноглобулинов G против матрикса биопленки, учитывая ее строение, вероятно, связана с расщеплением гиалуроновой кислоты матрикса за счет гиалуронидазной активности, и в меньшей степени за счет протеолитической активности.

5. Клинические характеристики раны, а также длительность лихорадки и длительность пребывания в стационаре пациентов с гнойными ранами зависят от способности выделенного возбудителя образовывать микробное сообщество – биопленку. В случае, если возбудитель обладает способностью формировать биоплёнку, сроки очищения раны увеличиваются на 4 суток ($p < 0,05$), появления грануляций – на 2 суток ($p < 0,05$), начало краевой эпителизации – на 2 суток ($p < 0,05$), при этом период лихорадки увеличивается на 3 суток ($p < 0,001$), а длительность госпитализации пациентов на 10 суток ($p < 0,001$).

Литература

1. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии : учеб. для слушателей системы доп. образования взрослых по мед. специальностям / А. Н. Косинец, В. А. Косинец, Ю. В. Стручков. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск : Беларусьская Энциклопедия имени Петруся Бровки, 2012. – 495 с.
2. Манак, Т. Н. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии заболеваний пародонта / Т. Н. Манак // Стоматол. журн. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 178–181.
3. Moons, P. Bacterial interactions in biofilms / P. Moons, C. W. Michiels, A. Aertsen // Crit. Rev. Microbiol. – 2009. – Vol. 35, N 3. – P. 157–168.
4. Действие антисептиков на бактериальные биопленки у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Д. С. Щербакова [и др.] // Пародонтология. – 2011. – № 4. – С. 65–69.
5. An immunoproteomic approach for characterization of dormancy within *Staphylococcus epidermidis* biofilms / V. Carvalhais [et al.] // Mol. Immunol. – 2015 Jun. – Vol. 65, N 2. – P. 429–435.
6. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий / И. В. Чеботарь [и др.] // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 51–58.
7. Catalytic Antibodies / ed. E. Keinan. – Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2005. – 616 p.
8. Constitutive production of catalytic antibodies to a *Staphylococcus aureus* virulence factor and effect of infection / E. L. Brown [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012 Mar. – Vol. 287, N 13. – P. 9940–9951.
9. Nature and nurture of catalytic antibodies / S. Paul [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2012. – Vol. 750. – P. 56–75.

10. Метод лечения гнойных ран мягких тканей, вызванных возбудителями, способными формировать биоплёнку : инструкция по применению №076-0714 : утв. МЗ РБ 10.09.2014 г. / В. И. Петухов [и др.] ; Витеб. гос. мед. ун-т. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 10 с.
11. Бледнов, А. В. Результаты применения перевязочных средств «Комбиксин» и «Диосепт» в клинике (клинические испытания перевязочных средств) / А. В. Бледнов // Новости хирургии. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 90–97.
12. Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля. – М. : Медицина, 1987. – 472 с.
13. Оценка способности сывороток крови, иммуноглобулинов G пациентов с гнойно-воспалительными процессами и ряда ферментов к разрушению экзополимерного матрикса биопленок / В. К. Окулич [и др.] // Хирургия. Восточ. Европа. – 2014. – № 3. – С. 9–17.
14. Meyer, K. Hyaluronidases / K. Meyer // The Enzymes / ed. P. D. Boyer. – New York : Academic Press, 1971. – Vol. 5. – P. 307–320.

Поступила 08.08.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Kosinets AN, Kosinets VA, Struchkov YuV. Infection in surgery: ucheb dlia slushatelei sistemy dop obrazovaniia vzroslykh po med spetsial'nostiam. 2-e izd pererab i dop. Minsk, RB: Belarusaia Entsiklapediia imia Petrusia Broŭki; 2012. 495 p. (In Russ.)
2. Manak TN. Microflora of an oral cavity and its role in development of diseases of a periodontium. Stomatol Zhurn. 2012;13(3):178-81. (In Russ.)
3. Moons P, Michiels CW, Aertsen A. Bacterial interactions in biofilms. Crit Rev Microbiol. 2009;35(3):157-68. doi: 10.1080/10408410902809431
4. Shcherbakova DS, Levkovich DV, Orekhova LYu, Domorad AA, Tets VV. The effect of antibiotics on bacterial biofilms in patients with inflammatory periodontal diseases. Parodontologiya. 2011;(4):65-9. (In Russ.)
5. Carvalhais V, Cerveira F, Vilanova M, Cerca N, Vitorino R. An immunoproteomic approach for characterization of dormancy within Staphylococcus epidermidis biofilms. Mol Immunol. 2015 Jun;65(2):429-35. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.024
6. Chebotar IV, Mayanskiy AN, Konchakova ED, Lazareva AV, Chistyakova VP. Antibiotic resistance of the biofilm bacteria. Klin Mikrobiologiya i Antimikrob Khimioterapiia. 2012;14(1):51-8. (In Russ.)
7. Keinan E, ed. Catalytic Antibodies. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2005. 616 p. doi: 10.1002/3527603662
8. Brown EL, Nishiyama Y, Dunkle JW, Aggarwal S, Planque S, Watanabe K, et al. Constitutive production of catalytic antibodies to a Staphylococcus aureus virulence factor and effect of infection. J Biol Chem. 2012 Mar;287(13):9940-51. doi: 10.1074/jbc.M111.330043
9. Paul S, Planque SA, Nishiyama Y, Hanson CV, Massey RJ. Nature and nurture of catalytic antibodies. Adv Exp Med Biol. 2012;750:56-75. doi: 10.1007/978-1-4614-3461-0_5
10. Petukhov VI, Okulich VK, Bulavkin VP, Kabanova AA, Plotnikov FV; Viteb Gos Med Un-t. The method of treatment of purulent wounds of soft tissues caused by pathogens that can form a biofilm: instruktssiia po primeneniiu №076-0714: utv 10.09.2014 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 10 c. (In Russ.)
11. Blednov AV. The results of the application of dressings («Kombiksin» and «Diosept») in clinic conditions (clinical trials of dressings). Novosti Khirurgii. 2007;15(2):90-7. (In Russ.)
12. Frimel G, red. Immunological methods. Moscow, RF: Meditsina; 1987. 472 p. (In Russ.)
13. Okulich VK, Senkovich SA, Plotnikov FV, Kabanova AA. Assessment of the ability of the blood serum, immunoglobulin G in patients with purulent-inflammatory processes and a number of enzymes to the destruction of the exopolymeric biofilm matrix. Khirurgiya Vostoch Evropa. 2014;(3):9-17.
14. Boyer PD, ed. The Enzymes. New York: Academic Press; 1971. Vol 5, Meyer K. Hyaluronidases; p. 307-20.

Submitted 08.08.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Okulich V.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии. E-mail: vokul@mail.ru – Окулич Виталий Константинович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Clinical Microbiology. E-mail: vokul@mail.ru – Okulich Vitali K.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

ЧЕКАЛИНА Н.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г.Полтава, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 64-70.

CORRELATION LINKS BETWEEN THE PARAMETERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, LIPID PROFILE AND THYROID FUNCTION IN ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

CHEKALINA N.I.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(5):64-70.

Резюме.

Цель – изучить корреляционные связи маркеров хронического системного воспаления с показателями липидного спектра крови и тиреоидной функции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Материал и методы. Проведено обследование 30 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения стабильная, функциональный класс II с сопутствующим АИТ, эутиреоидным вариантом течения. Все пациенты принимали β -блокаторы, статины, аспирин и нитраты короткого действия на протяжении не менее одного месяца до проведения исследования. В периферической крови определяли содержание интерлейкинов (IL-1 β , IL-10), фактора некроза опухоли (TNF- α), mRNA ингибитора каппа В α (IkB α) ядерного фактора транскрипции каппа В (NF-kB), свободного тироксина (Т4 своб.), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (ЦЭМ) CD32⁺CD40⁺, фибриногена (ФГ), общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), после чего изучали взаимосвязи между переменными с помощью корреляционного анализа по Пирсону или, при ненормальном распределении, по Спирмену.

Результаты. У пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АИТ, помимо тесных корреляционных связей между ХС, ТГ и ХС ЛПНП, обнаружены положительные корреляционные связи средней силы между mRNA IkB α и показателями липидного спектра крови, между TNF- α и ФГ, ЦЭМ CD32⁺CD40⁺, ХС, между IL-10 и ТГ, ХС, IL-1 β между ЦЭМ CD32⁺CD40⁺ и ХС, ХС ЛПНП. Выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между Т4 своб. и ХС, ФГ, IL-1 β , а также между АТ к ТПО и ЦЭМ CD32⁺CD40⁺.

Заключение. Проведенный корреляционный анализ обосновывает патогенетическую связь между хроническим системным воспалением, эндотелиальным повреждением, дислипидемией и тиреоидной дисфункцией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аутоиммунный тиреоидит, хроническое системное воспаление, дислипидемия, тиреоидная функция, корреляция.

Abstract.

Objectives. To study the correlation links of chronic systemic inflammation markers with indicators of blood lipid profile and thyroid function in patients with coronary heart disease (CHD) in the combination with autoimmune thyroiditis (AIT).

Material and methods. The study involved 30 patients with diagnosed CHD: stable angina, functional class II with concomitant AIT, euthyroidism. All patients were treated with β -blockers, statins, aspirin, and short-term nitrates, for at least one month prior to the study. In the peripheral blood we determined the content of interleukins (IL-1 β , IL-10), tumor necrosis factor (TNF- α), mRNA of kappa inhibitor B α (IkB α) of the nuclear transcription factor of kB (NF-kB), free thyroxine (free T4), thyroid stimulating hormone (TSH), antibodies to thyroid peroxidase (AB to TPO), circulating endothelial microparticles (CEM) CD32⁺CD40⁺, fibrinogen (FG), total cholesterol (TC), cholesterol of low-density lipoproteins (LDL-C), cholesterol of high-density lipoproteins (HDL-C), triglycerides (TG), and then studied the relationships between variables using correlation analysis by Pearson or, on an abnormal distribution, by Spearman.

Results. In patients with stable CHD combined with AIT, in addition to the close correlation links between cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol, we found positive correlation links of medium strength between mRNA IkB α and indicators of blood lipid profile, between TNF- α and FG, CEM CD32⁺CD40⁺, C, between IL-10 and TG, cholesterol, IL-1 β , between CEM CD32⁺CD40⁺ and cholesterol, LDL cholesterol. Negative correlation links of average force were found between the free T4 and cholesterol, FG, IL-1 β , and also between the AB to TPO and CEM CD32⁺CD40⁺.

Conclusions. The conducted correlation analysis proves the pathogenetic links between chronic systemic inflammation, endothelial damage, dyslipidemia, and thyroid dysfunction.

Key words: ischemic heart disease, autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation, dyslipidemia, thyroid function, correlation.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), по данным ВОЗ, занимает первое место в мире среди причин смертности населения (12,8%). В Украине в структуре сердечно-сосудистой смертности ИБС составляет 68,8% [1]. Постоянно увеличивается распространённость и эндокринных заболеваний [2]. В структуре эндокринной патологии в Украине 44% – болезни щитовидной железы (ЩЖ), приблизительно четверть которых приходится на аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [2]. АИТ является главной причиной гипотиреоза, при этом его клинически выраженные формы составляют всего 1% [3]. Неутешительная статистика обращает наше внимание на проблему коморбидных состояний, решением которой может быть определение общих патогенетических механизмов развития болезней и поиск лечебных подходов.

Хроническое системное воспаление (ХСВ) является важнейшим патогенетическим компонентом атеросклероза (АС) – морфологической основы ИБС. ХСВ играет также ведущую роль в развитии и прогрессировании АИТ. Повышение титра антитиреоидных антител не характеризует активность течения и прогноз АИТ, в основном, имея значение только диагностического маркера [3]. Как для АС, так и для АИТ характерен дефицит регуляторных клеток CD4⁺CD25⁺, что приводит к нарушению селекции Т-лимфоцитов-киллеров с приобретением ими аутоагрессивных свойств, образованию аутореактивных В-лимфоцитов и синтезу аутоантител. Ден-

дритные клетки презентуют антиген в составе молекул главного комплекса гистосовместимости II в тиреоидной паренхиме и в составе атеросклеротической бляшки. Однако основным фактором повреждения как при ИБС, так и при АИТ, являются цитокины (ЦК), которые выделяются при активации иммунокомпетентными и другими клетками, вовлеченными в патологический процесс и опосредуют клеточное взаимодействие [4]. ЦК являются главными трансммиттерами в воспалительной сигнальной трансдукции, активируя каскады, приводящие к образованию молекул адгезии, хемоаттрактантов, факторов роста, ЦК, замыкая «порочный круг» воспаления. ЦК, также могут усиливать апоптоз активированных клеток, что характерно для тиреоцитов при АИТ и эндотелиоцитов при АС.

Давно установлен факт ускоренного развития сердечно-сосудистой патологии в условиях гипотиреоза [5]. На наш взгляд, важнейшей задачей является предупреждение развития и нарастания гипотиреоза, а не только компенсация утраченной функции ЩЖ, что на сегодня является основной терапевтической мерой лечения АИТ. Недостаточно изученными остаются вопросы взаимосвязи патогенетических компонентов в условиях коморбидности при АС и эутиреоидном варианте АИТ, что можно отнести к ранним стадиям его формирования за счёт сохранности большей части паренхимы и незначительно выраженном фиброзе.

Целью нашего исследования было изучение корреляционных связей между маркерами ХСВ, воспалительной активации эндотелия, липидного спектра крови и тиреоидной функции у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АИТ в состоянии эутиреоза.

Материал и методы

Проведено обследование 30 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения стабильная, функциональный класс II с сопутствующим АИТ. Диагноз ИБС устанавливался согласно стандартам Европейского общества кардиологов 2013 года, АИТ – согласно рекомендациям Европейской тиреоидологической ассоциации 2013 года, что согласуется с отечественными протоколами диагностики [6,7]. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании, в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 1975 года.

По данным лабораторных методов исследования, у 5 пациентов был диагностирован субклинический гипотиреоз, у 2-х – гипотиреоз. Накануне включения в группу исследования у этих пациентов было достигнуто эутиреоидное состояние путем назначения соответствующих доз L-тироксина (25-75 мкг в сутки). Остальные пациенты имели эутиреоидный вариант течения АИТ. Согласно клиническим рекомендациям, в условиях эутиреоза лечения АИТ не проводилось [7].

На протяжении не менее 1 месяца до проведения исследования все пациенты получали стандартную терапию ИБС: бета-блокаторы (бисопролол 5-10 мг в сутки), статины (аторвастатин 10 мг в сутки), аспирин - 100 мг в сутки, нитраты короткого действия (изосорбид динитрат) – по мере необходимости.

Проводили определение в сыворотке крови уровня ЦК: интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли α (TNF- α), IL-10 и показателей тиреоидной функции: свободного тироксина (Т4 своб.), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) методом иммуноферментного анализа [8]. Содержание общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли осадочным методом, ХС ЛП низкой плотности (ХС ЛПНП) – расчётным методом по Фривальду [9]. Изучали содержание фибрино-

гена (ФГ) в крови весовым методом; оценивали наличие воспалительной активации и деструкции эндотелия (ЭТ) путём подсчёта циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (ЦЭМ), экспрессирующих антигены CD32 и CD40 с помощью моноклональных антител методом проточной цитофлуориметрии, определяли экспрессию гена ингибитора каппа В α (IkB α) ядерного фактора транскрипции кВ (NF-kB) в мононуклеарах периферической крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием относительного Ct метода [10, 11].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием лицензированной программы KyPlot. Гипотезу о нормальности распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поиск взаимосвязей между переменными проводился с помощью корреляционного анализа по Пирсону или, при условии ненормального распределения, с применением ранговой корреляции по Спирмену. Корреляционные связи считались сильными (тесными) при коэффициенте корреляции $r \geq 0,7$ -1,0, умеренной (средней) силы – при $r \geq 0,3$ -0,7, слабыми – при $r < 0,3$. Различия данных считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Результаты проведенного корреляционного анализа сгруппированы в таблице 1. У пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АИТ выявлены тесные положительные корреляционные связи между показателями липидного спектра крови (ХС и ХС ЛПНП, ХС и ТГ), имеющие, вероятно, функциональный характер. Между содержанием ХС ЛПНП и ТГ определялась умеренной силы положительная корреляционная связь. Содержание ФГ положительно коррелировало с уровнем ТГ, а также со значением TNF- α и уровнем экспрессии mRNA IkB α . Уровень экспрессии mRNA IkB α , помимо ФГ, положительно коррелировал со всеми изучаемыми показателями липидного спектра крови. При анализе корреляционных связей между ЦК выявлена умеренной силы положительная связь между уровнями IL-1 β и IL-10. Уровни TNF- α и IL-10, положительно коррелировали с содержанием ХС, а IL-10 – и с ТГ. Связи характери-

Таблица 1 – Коэффициенты корреляции между исследуемыми показателями у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом

mRNA IκB													
TNFα	-												
IL-1β	-	-											
IL-10	-	-	0,535 *										
ФГ	0,510 *	0,607 *	-	-									
ЦЭМ	-	0,411 *	-	-	-								
ХС	0,416 *	0,438 *	-	0,419 *	-	0,506 *							
ХС ЛПНП	0,355 *	-	-	-	-	0,475 *	0,946 ***						
ХС ЛПВП	0,459 *	-	-	-	-	-	-	-					
ТГ	0,342 *	-	-	0,566 **	0,600 **		0,778 ***	0,671 **	-				
ТТГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Т4 своб.	-0,270 *	-	-0,464 *	-	-0,454 *	-	-0,433 *	-	-	-	-		
АТ к ТПО	-	-	-	-	-	-0,464 *	-	-	-	-	-	-	
	mRNA IκB	TNFα	IL-1β	IL-10	ФГ	ЦЭМ	ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	ТТГ	Т4 своб.	АТ к ТПО

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

зовались умеренной силой. Уровень TNF-α имел умеренную положительную связь с количеством ЦЕМ CD32⁺CD40⁺, содержание которых в крови, в свою очередь, имело средней силы положительную корреляционную связь с уровнями ХС и ХС ЛПНП и средней силы отрицательную – с уровнем АТ к ТПО. В нашем исследовании выявлены отрицательные корреляционные связи между содержанием в крови Т4 своб. и уровнями IL-1β, ФГ, ХС, а также умеренной силы слабая отрицательная связь между содержанием Т4 своб. и уровнем экспрессии mRNA IκBα.

Обсуждение

В условиях коморбидности, как прави-

ло, имеет место взаимное отягощение течения заболеваний. Учитывая значимость ХСВ в формировании и прогрессировании АС, зависимость между показателями липидного спектра крови и уровнями ЦК вполне обоснована. Известно, что повышение липидных проатерогенных фракций в крови, в частности ЛПНП, способствует активации ЭТ и иммунокомпетентных клеток. Так, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 вырабатывается ЭТ в ответ на инфильтрацию интимы ЛПНП. Свободный ХС, выделившийся после деградации ЛПНП в гепатоцитах, является ингибитором синтеза рецепторов к ЛПНП, что способствует длительной циркуляции ЛПНП в кровотоке, их окислительной модификации, поглощению макрофагами и доставке в со-

судистую стенку [12]. Окислительный стресс на фоне воспалительной активации клеток усугубляет липопероксидацию и образование ЛПНП-содержащих иммунных комплексов, повреждает Апо-белки, участвующие в обмене ХС, нейтрализует ОН-группы эфиров ХС в составе ЛПВП. Пролиферация макрофагов и активность других клеток – участниц атеросклеротического процесса приводит к активному синтезу ЦК – IL-1 β , TNF- α . Атерома содержит ЦК, в частности IL-12, IL-18, активирующие Т1-хелперы и способствующие их дифференциации в Т-эффекторы [4].

В нашем исследовании выявлена положительная корреляционная связь между уровнями ХС и TNF- α , что согласуется с приведенными выше данными. Известно, что TNF- α является ключевым ЦК, запускающим процессы апоптоза через МАП-киназный (митоген-активируемая протеокиназа) сигнальный каскад с участием активирующего протеина 1 (AP-1), являющегося фактором транскрипции апоптотических генов c-fos и c-myc, что играет определяющую роль в патогенезе АИТ. Также TNF- α , как и IL-1 β , и ряд других патогенных стимулов, усиливает сигнализацию посредством NF-kB, активируя I κ B-киназу β , которая отщепляет I κ B α от NF-kB, состоящего из субъединиц p50 и p65. Это приводит к транслокации субъединицы p65 в ядро и транскрипции генов молекул воспаления [13, 14]. IL-10, противовоспалительный ЦК, образуется в процессе AP-1 сигнального каскада, тогда как продукция TNF- α опосредуется NF-kB, что может быть причиной отсутствия коррелятивных связей между ними. В то же время, выявлена положительная корреляционная связь между IL-1 β и IL-10. Сигнальный путь IL-10 осуществляется с помощью STAT3 (активатор транскрипции, передающий сигнал 3). Во-первых, результатом такой сигнализации является транскрипция молекулярных ингибиторов активации NF-kB, а во-вторых – конкурентное ингибирование NF-kB за счёт двух общих ДНК-связывающих доменов у этих транскрипционных молекул [15]. Снижение NF-kB-сигнализации приводит к уменьшению количества синтезируемых лигандов для AP-1-сигнального пути, каковым является и IL-1 β . Это может приводить к подавлению синтеза IL-10, потребность в котором в условиях снижения активности воспаления уменьшается,

что есть примером физиологической регуляции организма.

Положительная корреляция между уровнем TNF- α и количеством ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ объясняется апоптотическими свойствами TNF- α , изложенными выше. Молекула CD40 экспрессируется на мембране активированных клеток под воздействием интерферона γ (IFN γ), обладает протромбогенным потенциалом, является рецептором провоспалительной сигнализации [16]. CD32 – рецептор иммуноглобулина G, экспрессия которого усиливается под влиянием IFN γ и TNF- α , В ЭТ основным лигандом его является С-реактивный протеин, сигнализация посредством CD32 приводит к синтезу молекул адгезии, прокоагулянтных факторов и ЦК [17]. Повышение пула ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ в кровотоке, согласно вышеизложенному, свидетельствует о воспалительной активации и апоптотической дегенерации ЭТ, что объясняет положительную корреляцию значения этого показателя с уровнем TNF- α . Количество ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ также положительно коррелировало с уровнями ХС и ХС ЛПНП, что подтверждает значение проатерогенных липидных фракций в активации ХСВ и эндотелиальном повреждении.

Образование ФГ – реактанта острой фазы воспаления, обеспечивающего коагуляционный потенциал плазмы крови, – осуществляется преимущественно печенью под воздействием провоспалительных стимулов, одним из которых является IL-6 [18]. Положительную корреляцию содержания ФГ с уровнем ТГ в крови можно объяснить вероятным повышением образования в печени ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) – основного источника ТГ – в условиях воспалительной активации и гиперхолестеринемии. Согласуется с наличием воспалительной активации и положительная корреляция между содержанием ФГ и TNF- α , а также уровнем экспрессии mRNA I κ B α . Этот показатель характеризует транскрипционную активность NF-kB – ключевого фактора провоспалительной сигнальной трансдукции.

Как доказательство снижения тиреоидной функции в условиях ХСВ, выявлены отрицательные умеренной силы корреляционные связи между уровнем Т4 своб. и содержанием ФГ, IL-1 β , а также отрицательной направленности слабая связь – с уровнем экспрессии mRNA I κ B α , что также подтверждает пато-

генетическое значение системного воспаления при АИТ.

Интересным фактом было выявление отрицательной корреляционной связи средней силы между уровнем АТ к ТПО и количеством ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ в крови. Известно, что в условиях АИТ возможно вовлечение ЦК в развитие как Th-1, так и Th-2 иммунных ответов, обеспечивающих клеточные и гуморальные механизмы иммунитета. Фенотипическое переключение Т-клеточного ответа на Th-2 может способствовать повышению антителообразования, активация Th-1 ответа – усиливать продукцию ЦК CD4⁺ клетками в паренхиме ЩЖ и способствовать её деструкции [19]. По-видимому, выраженность воспалительной активации и деструкции ЭТ, как и степень нарушения тиреоидной функции, определяется превалированием продукции Th-1 или Th-2 ЦК. Это подтверждает неоднозначную трактовку разными исследователями роли антител в патогенезе АИТ.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ корреляционных связей в нашем исследовании обосновывает тесную патогенетическую взаимосвязь хронического системного воспаления, эндотелиального повреждения, дислипидемии и тиреоидной дисфункции у пациентов с ИБС в сочетании с АИТ.

Полученные данные обосновывают целесообразность поиска общих терапевтических подходов к лечению ИБС и АИТ, основным среди которых мы считаем воздействие на хронический системный воспалительный процесс.

Литература

1. Стрес і хвороби системи кровообігу : посібник / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького ; Нац. наук. центр "Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска". – Київ : Коломішин В. Ю., 2015. – 352 с.
2. Кравченко, В. І. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні / В. І. Кравченко, С. В. Постол // *Международ. эндокринол. журн.* – 2011. – № 3. – С. 26–31.
3. Олійник, В. А. Хронічний лімфоцитарний тироїдит (тиреоїдит Хашимото): сучасний стан проблеми / В. А. Олійник // *Ендокринологія.* – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 71–79.
4. Hedrick, C. C. Lymphocytes in Atherosclerosis / C. C. Hedrick // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2015 Feb. – Vol. 35, N 2. – P. 253–257.
5. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors / O. Mayer [et al.] // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2006. – Vol. 2, N 4. – P. 499–506.
6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / Task Force Members [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2013 Oct. – Vol. 34, N 38. – P. 2949–3003.
7. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / S. H. Pearce [et al.] // *Eur. Thyroid. J.* – 2013 Dec. – Vol. 2, N 4. – P. 215–228.
8. Теория и практика иммуноферментного анализа / А. М. Егоров [и др.]. – М. : Высш. шк., 1991. – 288 с.
9. Творогова, М. Г. Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена / М. Г. Творогова // *Справ. заведующего КДЛ.* – 2010. – № 7. – С. 3–9.
10. Определение содержания циркулирующих CD32⁺CD40⁺-микрочастиц — модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток / Н. Л. Куценко [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* – 2011. – № 7. – С. 20–23.
11. Nolan, T. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR / T. Nolan, R. E. Hands, S. A. Bustin // *Nature Protoc.* – 2006. – Vol. 1, N 3. – P. 1559–1582.
12. Moore, K. J. The Cellular Biology of Macrophages in Atherosclerosis / K. J. Moore, I. Tabas // *Cell.* – 2011 Apr. – Vol. 145, N 3. – P. 341–355.
13. Early inflammatory cytokine response: a direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced / N. D. Brunetti [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 236, N 2. – P. 456–460.
14. Кайдашев, И. П. Активация ядерного фактора kB как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И. П. Кайдашев // *Патол. физиология и эксперим. терапия.* – 2013. – № 3. – С. 65–72.
15. Knight, R. A. STAT transcription in the ischemic heart / R. A. Knight, T. M. Scarabelli, A. Stephanou // *JAKSTAT.* – 2012 Apr. – Vol. 1, N 2. – P. 111–117.
16. Fcγ Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease / K. Tanigaki [et al.] // *Circ. Res.* – 2015 Jan. – Vol. 116, N 2. – P. 368–384.
17. Cytokine-inducible CD40 expression in human endothelial cells is mediated by interferon regulatory factor-1 / A. H. Wagner [et al.] // *Blood.* – 2002 Jan. – Vol. 99, N 2. – P. 520–525.
18. Ridker, P. M. From C-Reactive protein to Interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection / P. M. Ridker // *Circ. Res.* – 2016 Jan. – Vol. 118, N 1. – P. 145–156.
19. Role of Cytokines in the Pathogenesis and Suppression of Thyroid Autoimmunity / B. B. Ganesh [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2011 Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 721–731.

Поступила 01.08.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Kovalenka VM, Kornatskiy VM, red; Nac Nauk Centr In-t Kardiologii im MD Strazheska. Stress and illnesses of the blood circulatory system: posibnik. Kiev, Ukraine: Kolomishin VJu; 2015. 352 p. (In Russ.)
2. Kravchenko VI, Postol SV. Dynamics of the incidence of thyroid cancer in Ukraine. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn.* 2011;(3):26-31. (In Russ.)
3. Oliynik VA. Chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): State of the art. *Endokrinologija.* 2006;11(1):71-9. (In Russ.)
4. Hedrick CC. Lymphocytes in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Feb;35(2): 253-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.305144
5. Mayer O Jr, Simon J, Filipovsky J, Plásková M, Pikner R. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(4):499-506.
6. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehd296
7. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013 Dec;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507
8. Egorov AM, Osipov AP, Dzantiev BB, GavriloVA EM. Theory and practice of an enzyme immunoassay. Moscow, RF: Vyssh shk; 1991. 288 p. (In Russ.)
9. Tvorogova MG. Laboratory diagnostics of disturbances of lipide exchange. *Sprav Zavedujushhego KDL.* 2010;(7):3-9. (In Russ.)
10. Kutsenko NL, Savchenko LG, Kaydasheva EI, Kutsenko LA, Solokhina IL, Kaydashev IP. Determination of content circulating CD32+CD40+ microparticles – modification of a method of assessment of a destruction of endothelial cells. *Klin Lab Diagnostika.* 2011;(7):20-3. (In Russ.)
11. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat Protoc.* 2006;1(3):1559-82. doi: 10.1038/nprot.2006.236
12. Moore KJ, Tabas I. The Cellular Biology of Macrophages in Atherosclerosis. *Cell.* 2011 Apr; 145(3):341-55. doi: 10.1016/j.cell.2011.04.005
13. Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, Munno I, Cuculo A, De Gennaro L, et al. Early inflammatory cytokine response: a direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced. *Atherosclerosis.* 2014 Oct;236(2):456-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.037
14. Kaydashev IP. Activation of a nuclear factor of kB as molecular basis of a pathogenesis of a metabolic syndrome. *Patol Fiziologija i Jeksperiment Terapija.* 2013;(3):65-72. (In Russ.)
15. Knight RA, Scarabelli TM, Stephanou A. STAT transcription in the ischemic heart. *JAKSTAT.* 2012 Apr;1(2):111-7. doi: 10.4161/jkst.20078
16. Tanigaki K, Sundgren N, Khera A, Vongpatanasin W, Mineo C, Shaul PW. Fcγ Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2015 Jan;116(2):368-84. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302795
17. Wagner AH, Gebauer M, Pollok-Kopp B, Hecker M. Cytokine-inducible CD40 expression in human endothelial cells is mediated by interferon regulatory factor-1. *Blood.* 2002 Jan;99(2):520-5.
18. Ridker PM. From C-Reactive protein to Interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res.* 2016 Jan;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
19. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of Cytokines in the Pathogenesis and Suppression of Thyroid Autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res.* 2011 Oct;31(10):721-31. doi: 10.1089/jir.2011.0049

Submitted 01.08.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Чекалина Н.И. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина.

Information about authors:

Chekalina N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice, Ukrainian Medical Stomatological Academy.

Адрес для корреспонденции: Украина, 36000, г. Полтава, ул. Шевченко, 23, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». E-mail: chekalina.ni.med@mail.ru – Чекалина Наталья Игоревна.

Correspondence address: Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str., Ukrainian Medical Stomatological Academy, Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice. E-mail: chekalina.ni.med@mail.ru – Chekalina Natalya I.

© СИРОТКО О.В., 2016

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.5.71>

АЛГОРИТМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

СИРОТКО О.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 71-78.

THE ALGORITHM OF ULTRASOUND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE AND CHRONIC REACTIVE ARTHRITIS COURSE

SIROTKA V.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):71-78.

Резюме.

Цель – разработать алгоритм ультразвуковой дифференциальной диагностики поражений суставов при остром реактивном артрите (оРеА) и хроническом реактивном артрите (хрРеА).

Материалы и методы. Обследовано 86 пациентов, находившихся на лечении в УЗ «ВОКБ»: 30 пациентов с оРеА, 26 пациентов с хрРеА и 30 пациентов без суставной патологии – контрольная группа (КГ). Всем пациентам выполнялось комплексное клинично-лабораторное и инструментальное обследование, а также мультиплоскостное динамическое ультразвуковое исследование в В-режиме с доплером.

Результаты. Установлено, что ультразвуковыми критериями поражения суставов при оРеА являются: энтезит, выраженный синовит, локальный остеит и эрозия воспаления с гипоехогенным контуром под пораженным энтезом, отсутствие патологической васкуляризации в проекции синовия. Ультразвуковыми критериями хронизации процесса (хрРеА) являются: уменьшение толщины пораженного энтеза, появление в его проекции гиперэхогенных включений (кальцинатов) разной локализации – энтезофиты, остеофиты, «шпоры»; наличие сформировавшейся эрозии воспаления с гиперэхогенным контуром под пораженным энтезом. У всех пациентов с РеА выявлена положительна «болевая проба» под контролем УЗИ.

Заключение. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики острого и хронического течения реактивного артрита, применение которого позволит адекватно корректировать терапию в соответствии с активностью и длительностью заболевания.

Ключевые слова: алгоритм, реактивный артрит, энтезит, остеит, эрозия.

Abstract.

Objectives. To develop the algorithm of ultrasound differential diagnosis of joint lesions in acute reactive arthritis (aReA) and chronic reactive arthritis (chReA).

Material and methods. The study involved 86 patients who were treated in Public Health Establishment «Vitebsk Regional Clinical Hospital»: 30 patients with aReA, 26 patients with chReA and 30 patients without any joint pathology - the control group (CG). All patients underwent comprehensive clinical-laboratory and instrumental examination as well as multiplane dynamic ultrasound investigation in B-mode with Doppler.

Results. It has been found that ultrasound criteria of joint damage in aReA are enthesitis, expressed synovitis, local osteitis and erosion of inflammation with a hypoechogenic contour under the affected enthesis, the absence of pathological vascularization in the synovium projection. Ultrasound criteria of chronic process (chReA) are: reduction of the affected enthesis thickness, the appearance in its projection of hyperechogenic inclusions (calcifications) of different localization – enthesophytes, osteophytes, «spurs»; the presence of formed inflammation erosion with a hyperechogenic contour under the affected enthesis. In all patients with ReA positive «pain test» under ultrasound control has been revealed.

Conclusions. An algorithm for differential diagnosis of acute and chronic course of reactive arthritis, the use of which will allow to adequately adjust the treatment in accordance with the activity and duration of the disease, has been developed.

Key words: *algorithm, reactive arthritis, enthesitis, osteitis, erosion.*

Реактивный артрит (РеА) является распространенным воспалительным заболеванием суставов среди населения трудоспособного возраста [1, 2]. Известным является тот факт, что у 30-50% пациентов с РеА встречается выраженный синовит, но при этом отсутствие каких-либо лабораторных изменений, а главное, отсутствие подтверждения триггерной урогенитальной либо кишечной инфекции [3]. Есть мнение, что на начальных этапах развития заболевания («очень ранний артрит» – до 3-6 месяцев от дебюта заболевания) клинически и лабораторно разграничить РеА от других видов артритов практически невозможно [4]. Имеются данные, что при остром развитии РеА (ранняя стадия – до 1 года от дебюта заболевания) происходит формирование эрозивного поражения суставов.

Согласно эпидемиологическим данным Института ревматологии имени В.А.Насоновой Российской академии медицинских наук, лица с РеА составляют около 10% от пациентов ревматологических стационаров, причем на долю урогенных приходится 50-75% [5]. В большинстве случаев происходит регрессия заболевания, однако в 15-50% случаев наблюдается хроническое течение заболевания, что нередко является причиной длительной нетрудоспособности [6]. В среднем по всем странам распространенность РеА колеблется от 0,1% до 7%, что связано с разным уровнем заболеваемости в различной географической местности [7].

Согласно эпидемиологическим данным, после первой атаки РеА в 15-17% случаев отмечается рецидив заболевания, а у 20% пациентов возникает та или иная форма хронического периферического артрита и/или поражение позвоночника, а при хронической форме РеА (артрит длительностью более 1 года) 42% пациентов могут стать инвалидами [8]. Известным является тот факт, что на фоне хронизации воспалительного процесса при РеА у пациентов развивается вторичный остеоартрит пораженных суставов.

На сегодняшний день существуют опре-

деленные сложности в своевременной инструментальной диагностике РеА, особенно на ранней стадии. Это обусловлено тем, что наиболее доступным, распространенным и внедренным в практическое здравоохранение методом инструментальной диагностики поражений суставов является рентгенография (Rg-графия). Однако при РеА отсутствуют какие-либо специфические Rg-графические изменения, которые достоверно подтверждали бы диагноз [9].

На сегодняшний день с целью раннего выявления поражений суставов используют магнитно-резонансную томографию (МРТ) [10, 11]. Но, учитывая наличие ряда противопоказаний и высокую стоимость исследования, МРТ суставов не всегда является доступным методом для большинства пациентов с РеА.

Для активного внедрения в повседневную практику, достижения социально значимых результатов и доступности широкому кругу населения необходимо разработать критерии поражения суставов при РеА с разной длительностью заболевания, которые стали бы основой нового алгоритма диагностики. Хорошая разрешающая способность современных аппаратов, неинвазивность метода, отсутствие лучевой нагрузки, моментальное получение информации, наглядность, возможность исследования в реальном времени – все это способствует широкому внедрению ультразвуковой диагностики в медицинскую практику.

Как известно, по ряду свойств, необходимых для ревматологической практики, сравнительно дешевый и повсеместно доступный ультразвуковой метод диагностики практически не уступает МРТ в диагностике как РА, так и РеА [12, 13].

Цель исследования – разработать алгоритм ультразвуковой дифференциальной диагностики поражений суставов при остром реактивном артрите и хроническом реактивном артрите.

Материал и методы

Обследовано 86 пациентов, находившихся на лечении в УЗ «ВОКБ»: 56 пациентов с РеА и 30 пациентов без суставной патологии из КГ. Среди пациентов с РеА было 26 (46,4%) женщин и 30 (53,6%) мужчин, медиана возраста которых составила 34 года (31-42), медиана длительности течения РеА – 1 год (0,3-3,25). Среди обследованных пациентов с РеА у 30 (55,6%) пациентов был установлен диагноз оРеА, у 26 (44,4%) пациентов – хрРеА. В структуре пациентов с оРеА было 13 (43,3%) женщин и 17 (56,7%) мужчин, медиана возраста которых составила 33 года (27-29), медиана длительности течения артрита – 3 месяца (1-5).

В структуре пациентов с хрРеА было 13 (50%) женщин и 13 (50%) мужчин, медиана возраста которых составила 34 года (31-42), а медиана длительности течения артрита – 4 года (2-6). I рентгенологическую стадию артрита имел 31 (55,4%) пациент с РеА, II – 20 (35,7%), III – 2 (3,6%). Структурных изменений со стороны суставов рентгенологическим методом обнаружено не было у 3 (5,3%) лиц. У 25 (44,6%) пациентов с РеА имел место олигоартрит, у 30 (53,6%) – полиартрит, у 1 (1,8%) пациента – моноартрит, у 30 (53,6%) – асимметричное поражение суставов, у 42 (77,8%) – преобладало поражение суставов нижних конечностей. Сакроилеит III рентгенологической стадии был диагностирован в 1 (1,8%) случае, пяточные шпоры – в 1 (1,8%). Функциональные нарушения суставов I степени определялись у 31 (55,4%) пациента с РеА, II степени – у 25 (44,6%).

Все пациенты с РеА в момент обследования либо в анамнезе имели подтвержденную урогенитальную хламидийную инфекцию. Диагностика урогенитальной инфекции проводилась методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и реакцией иммуно-флуоресценции (РИФ).

У представителей группы на момент обследования имели место следующие внесуставные проявления заболевания: цервицит в 8 (14,3%) случаях, уретрит – в 5 (8,9%), конъюнктивит – в 2 (3,6%), хронический простатит – в 2 (3,6%), увеит – в 1 (1,8%).

Сопутствующие заболевания были установлены у 20 (35,7%) пациентов с РеА. НПВС-гастропатия выявлена в 11 (19,6%) случаях,

узловой зоб – в 5 (8,9%), язва двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии – в 2 (3,6%), артериальная гипертензия I степени – в 2 (3,6%).

Во всех случаях пациентам с РеА назначалась комбинированная антибактериальная терапия (препараты широкого спектра действия) и нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, аэртал или др.), 14 (25,9%) пациентам с хроническим течением артрита был назначен сульфасалазин в дозе 2,0 г в день.

В КГ вошло 30 лиц, у которых в анамнезе и на момент осмотра отсутствовали симптомы заболеваний суставов. Среди них было 15 мужчин (50%) и 15 женщин (50%). Медиана возраста лиц, которые вошли во 2 группу, составила 38,5 лет (33-48). В группе контроля сопутствующая патология имела место у 24 (80%) пациентов. Ведущее место в структуре сопутствующей патологии занимали заболевания эндокринной системы (узловой зоб, диффузный зоб), которые были выявлены у 9 (30%) пациентов. Заболевания желудочно-кишечного тракта были обнаружены у 6 (20%) пациентов; заболевания сердечно-сосудистой системы – у 5 (16,7%) пациентов; заболевания нервной системы – у 4 (13,3%) пациентов.

У пациентов обеих групп проводили опрос с целью выяснения жалоб, сбора анамнеза жизни и анамнеза заболевания для выявления патологии суставов. Пациентам выполнялось стандартное комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Для достижения поставленной цели всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование суставов на аппарате экспертного класса «Voluson 730 GE-Expert» (GE Medical Systems, Wisconsin, U.S.A.) оборудованным линейным преобразователем с частотой 12 мГц в В-режиме и в цветовом режиме (цветовой доплер) с частотой 9.0 мГц.

При выполнении статистической обработки полученных результатов был использован стандартный пакет SPSS 6.0 for Windows. Учитывая неправильное распределение изучаемых признаков, мы использовали методы описательной непараметрической статистики, включающие оценку медианы (Me), 1-й и 3-й квартили, доля (%) от общего числа случаев (количества суставов). Для корреляционного анализа использовался U-критерий Манна-

Уитни. Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения вероятности превышающей 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При Rg-графии суставов кистей в КГ патологии выявлено не было. При проведении УЗИ суставов в КГ синовиальная оболочка визуализировалась в виде тяжа, толщиной не более 3 мм, однородной гиперэхогенной эхоструктуры; связка визуализировалась в виде гиперэхогенного, однородного тяжа, толщиной не более 1-3 мм. Поверхность костей в местах фиксации синовия и связки (энтеза) визуализировалась в виде гиперэхогенных поверхностей, с четким ровным контуром.

В результате обследования пациентов с оРeА в 23% случаев был выявлен полиартрит, в 54% случаев - олигоартрит, в 23% случаев - симметричный артрит.

При Rg-графии пораженных суставов у пациентов с оРeА I стадия выявлена в 18 (60%) случаях, II стадия выявлена в 9 (30%) случаях, а в 3 (10%) случаях патологии суставов не было выявлено.

В результате выполнения ультразвукового исследования суставов при оРeА четко визуализировались (рис. 1): поверхность костей в местах фиксации синовия с четким гиперэхогенным, ровным контуром (96,7%);

утолщение, неоднородность (42,4%), отечность связки за счет воспаления (в норме толщина не более 1,5 мм) – теносиновит (23,4%) и мест ее фиксации к замыкательной пластине кости – энтезит (73,4%); в местах инсерции пораженного энтеза определялся остеит (10,9%) и локальный остеолит костной ткани (66,8%) (поверхностная резорбция под действием протеолитических ферментов) с формированием истинной эрозии острого воспаления (неоднородный, прерывистый костный дефект с гипоэхогенным контуром); выраженный синовит (75%), параэнтезиальный отек мягких тканей (71,7%) и/или параэнтезиальный выпот (50%); отсутствие усиления локального кровотока в проекции синовия и суставных структур в режиме цветового доплера.

У всех 30 (100%) пациентов с оРeА выявлена резко положительная «болевая проба» под контролем УЗИ: локальная болезненность при пальпации в проекции мест инсерции воспаленных энтезов – энтезопатия, которая формируется за счет локального остеита с остеолитом замыкательной пластины кости (эрозия воспаления) и позволяет дифференцировать болевую импульсацию связанную с наличием энтезопатии от других причин болей в суставе.

При ультразвуковом исследовании суставов при хроническом течении РeА регистрировались следующие признаки (рис. 2): неизменная суставная поверхность кости



Рисунок 1 – Эхограмма медиальной поверхности левого коленного сустава в зоне крепления боковой связки у пациента А. с острым течением РeА:

- 1 – суставная поверхность бедренной кости;
- 2 – место инсерции энтеза к замыкательной пластине кости; 3 – чередование гипо-, анэхогенных участков в проекции пораженного энтеза; 4 – большеберцовая коллатеральная связка; 5 – остеит с формированием эрозии острого воспаления; 6 – энтезит;
- 7 – параэнтезиальный выпот.

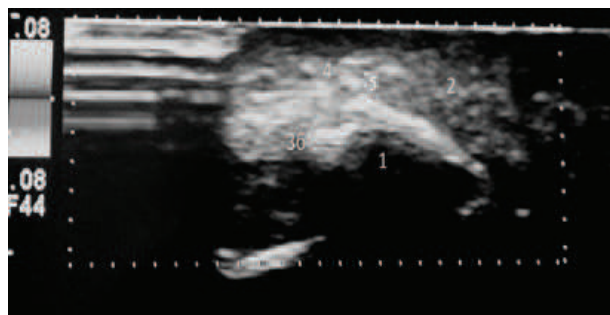


Рисунок 2 – Эхограмма медиальной поверхности

- левого коленного сустава в зоне крепления боковой связки у пациента В. с хроническим течением РeА: 1 – суставная поверхность большеберцовой кости; 2 – связка неоднородной эхоструктуры с единичными гиперэхогенными включениями (микрокальцинаты); 3б - эрозия хронического воспаления в замыкательной пластине кости с гиперэхогенным контуром и неровными краями; 4 – пораженный энтез; 5 – кальцинаты (энтезофиты) в проекции энтеза.

(99,4%), связка толщиной до 3 мм с неоднородной эхоструктурой и единичными гиперэхогенными включениями – микрокальцинаты (22,3%); нелинейный краевой дефект в замыкательной пластине кости с гиперэхогенным контуром под пораженным энтезом - эрозия хронического воспаления (73%); отсутствие усиления локального кровотока в проекции синовия и суставных структур в режиме цве-

тового доплера; наличие над эрозией в проекции мест фиксации связки множественных кальцинатов – энтезофиты (44,4%).

В ходе проведения УЗИ суставов при хрРсА нами были зарегистрированы ультразвуковые признаки поражения суставов, как и при остром течении артрита, в процентном соотношении в соответствии с угасанием активности воспалительного процесса и появлении

Таблица 1 – Результаты ультразвукового исследования суставов у пациентов с острым и хроническим течением реактивного артрита

Признаки			Суставы пациентов с РсА (n=346)	
			оРсА (n=184), %	хрРсА (n=162), %
Синовиальная оболочка	не изменена		18,5	59,3***
	выраженный синовит		75,0***	27,8
	гипоэхогенный валик		39,7***	13,6
	нечеткая		32,6***	12,3
	четкая		23,4	16,7
	очаговый паннус		-	-
Кортикальный слой суставной поверхности кости	не изменен		96,7	99,4*
	неровный		3,3*	0,6
Суставная щель	не изменена		30,4	41*
	сужена		65,2**	51,2
	анкилоз		-	-
Сухожильно-связочный аппарат	Сухожилие / связка	не изменено	22,3	36,4**
		однородная структура	9,5	25,8*
		неоднородная структура	42,4***	22,3
		теносиновит	23,4***	4,3
	Энтез	не изменен	19,6	37,7***
		утолщен	73,4***	54,9
		гипоэхогенные участки	70,7***	26,5
		гиперэхогенные участки (кальцинаты)	3,3	44,4***
Кортикальный слой в местах фиксации энтеза	не изменен		23,4	38,9**
	остеолиз	(эрозия острого воспаления)	66,8***	46,9
		(эрозия хронического воспаления)	2,1	73***
	остеит		66,8***	10,5
Отек мягких тканей	параэнтезиальный		71,7***	45,7
	периартикулярный		-	-
Выпот	параэнтезиальный		50***	21,6
	периартикулярный		-	-

Примечание: - – признак не выявлен; * – уровень $p < 0,05$; ** – уровень $p < 0,01$; *** – уровень $p < 0,001$.

ультразвуковых признаков его хронизации: уменьшение толщины пораженного энтеза, появление в его проекции гиперэхогенных включений (кальцинатов) разной локализации – энтезофиты, остеофиты, «шпоры»; наличие эрозии хронического воспаления с гиперэхогенным контуром под пораженным энтезом; отсутствие усиления локального кровотока в проекции синовия и суставных структур в режиме цветового доплера. Результаты УЗИ суставов у пациентов с оРеА и хрРеА приведены ниже (табл. 1).

Заключение

Установлено, что остеит и эрозии острого воспаления под пораженным энтезом при оРеА визуализируются в 66,8% суставов, что достоверно чаще ($p<0,001$), чем в 46,9% суставов при хрРеА; эрозии хронического воспаления под пораженным энтезом при хрРеА визуализируются в 73% суставов, что достоверно чаще ($p<0,001$), чем при оРеА (2,1%); энтезит при оРеА визуализируется в 73,4% суставов, что достоверно чаще ($p<0,001$), чем в 26,5%

суставов при хрРеА; выраженный синовит при оРеА визуализируется в 75% суставов, что достоверно чаще ($p<0,001$), чем в 27,8% суставов при хрРеА; параэнтезиальный отек (71,7%) и параэнтезиальный выпот (50%) были визуализированы достоверно чаще ($p<0,001$) при оРеА, чем при хрРеА (45,7% и 21,6% соответственно). Гиперэхогенные участки в проекции сухожильно-связочного аппарата (кальцинаты) визуализировались достоверно чаще ($p<0,001$) при хрРеА (44,4%), чем при оРеА (3,3%). А визуализация остеита и сужения суставной щели в сравниваемых группах между собой достоверно ($p>0,05$) не различалась. Во всех случаях в сравниваемых группах имело место только воспалительно-деструктивное формирование эрозивных поражений суставов без патологической васкуляризации в проекции синовия. Поражения замыкательной пластины кости в местах фиксации воспаленного энтеза у пациентов с острым РеА представлены в виде остеита и эрозий острого воспаления с гипоэхогенным контуром, а при хроническом РеА – с гиперэхогенным контуром, что связано с разной длительностью вос-

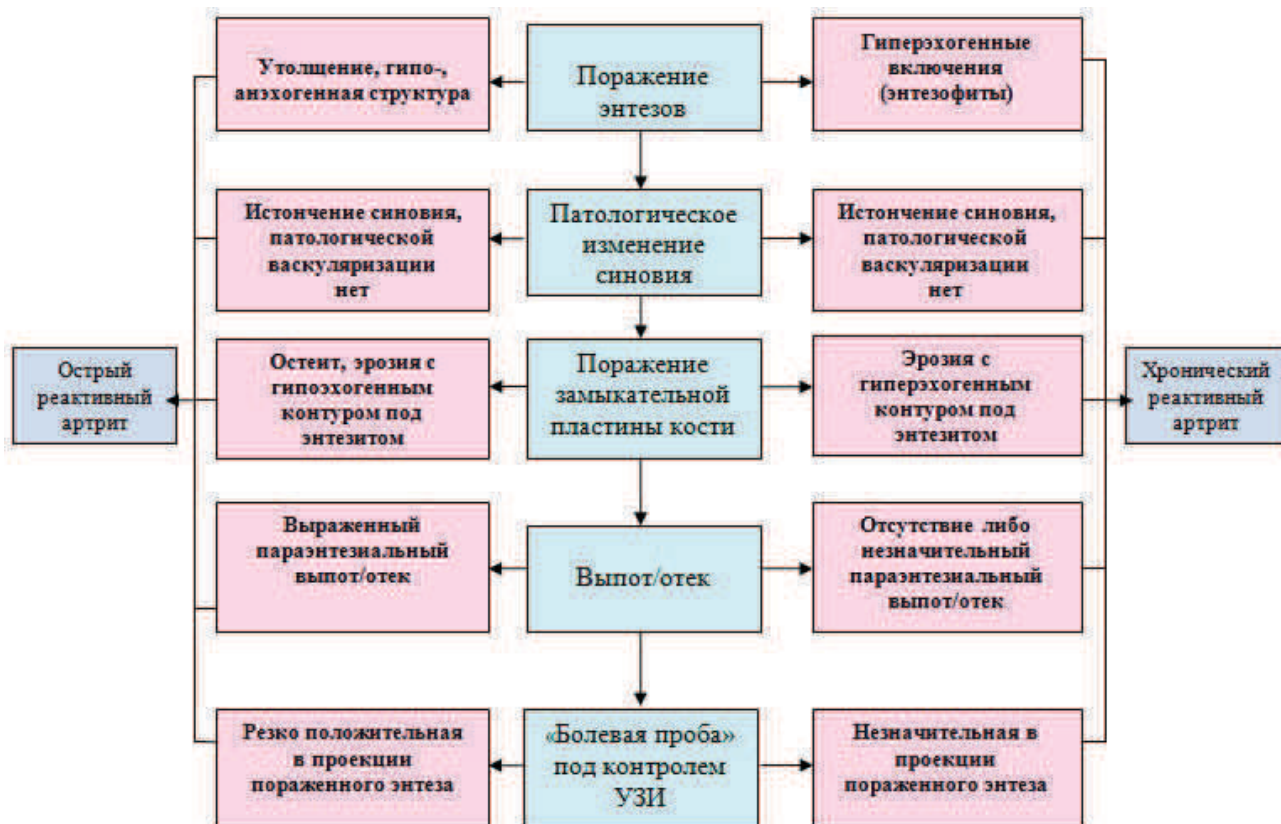


Рисунок 3 – Алгоритм ультразвуковой дифференциальной диагностики острого и хронического течения реактивного артрита.

палительного процесса.

На основании анализа результатов артросонографии нами был разработан алгоритм ультразвуковой дифференциальной диагностики острого и хронического течения реактивного артрита (рис. 3).

Использование данного алгоритма позволяет более точно определить длительность течения заболевания и выявить первые признаки хронизации воспалительного процесса в пораженных суставах, что имеет существенное значение в подборе и корректировке адекватной базисной терапии.

Литература

1. Глазунов, А. В. Реактивный артрит: критерии диагноза и подход к этиотропной терапии / А. В. Глазунов [и др.] // *Клин. геронтология*. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 41–46.
2. Эрдес, Ш. Ф. Проблема ревматических заболеваний / Ш. Ф. Эрдес, О. М. Фоломеева // *Рус. мед. журн. Ревматология*. – 2004. – Т. 12, № 20. – С. 1121–1122.
3. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis / C. Fendler [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001 Apr. – Vol. 60, N 4. – P. 337–343.
4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний : рук. для практ. врачей / В. А. Насонова [и др.]. – Москва : Литтерра, 2003. – 507 с.
5. Жеребкин, В. В. Реактивные артриты / В. В. Жеребкин // *Болезни и антибиотики*. – 2012. – № 1. – С. 14–17.

6. Colmegna, I. HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: pathogenetic and clinical considerations / I. Colmegna, R. Cuchacovich, L. R. Espinoza // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004 Apr. – Vol. 17, N 2. – P. 348–369.
7. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis / A. Meyer [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011 May. – Vol. 63, N 5. – P. 1274–1280.
8. Бургасова, О. Л. Этиологические и патогенетические аспекты реактивных артритов / О. Л. Бургасова, Г. Я. Ценева, Н. Д. Ющук // *Эпидемиология и инфекцион. болезни*. – 2009. – № 5. – С. 49–53.
9. Lozada, C. J. Reactive Arthritis [Electronic resource] / C. J. Lozada, R. A. Schwartz, M. F. Carpintero // *Medscape*. Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/331347-overview>. Date of access: 03.11.2016.
10. Сиротко, О. В. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики ревматоидного и реактивного артритов / О. В. Сиротко // *Вестн. ВГМУ*. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 75–84.
11. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints / A. K. Scheel [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006 May. – Vol. 65, N 5. – P. 595–600.
12. Сиротко, О. В. Клинико-инструментальные проявления эрозивных поражений суставов при ревматоидном и реактивном артрите на ранней стадии / О. В. Сиротко, А. М. Литвяков // *Мед. панорама*. – 2011. – № 7. – С. 16–19.
13. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography / R. J. Wakefield [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000 Dec. – Vol. 43, N 12. – P. 2762–2770.

Поступила 20.07.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Glazunov AV, Panina IA, Adzhigaytkanova SK, Glazunov PA. Reactive arthritis: criteria of the diagnosis and approach to causal treatment. *Klin Gerontologiya*. 2008;14(2):41-6. (In Russ.)
2. Erdes ShF, Folomeeva OM. Problem of rheumatic diseases. *Rus Med Zhurn Revmatologiya*. 2004;12(20):1121-2. (In Russ.)
3. Fendler C, Laitko S, Sørensen H, Gripenberg-Lerche C, Groh A, Uksila J, et al. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Apr;60(4):337-43.
4. Nasonova VA, Nasonov EL, Alekperov RT, Alekseeva LI, Anan'yeva LP, Baranov AA, i dr. Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases: ruk dlia prakt vrachei. Moscow, RF: Litterra; 2003. 507 p. (In Russ.)
5. Zherebkin VV. Reactive arthritises. *Bolezni i Antibiotiki*. 2012;(1):14-7. (In Russ.)
6. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: pathogenetic and clinical

considerations. *Clin Microbiol Rev*. 2004 Apr;17(2):348-69.

7. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, Berthelot JM, Dernis E, Houvenagel E, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5):1274-80. doi: 10.1002/art.30272
8. Bargasova OL, Tseneva GYa, Yushchuk ND. Etiological and pathogenetic aspects of reactive arthritises. *Epidemiologiya i Infektsion Bolezni*. 2009;(5):49-53. (In Russ.)
9. Lozada CJ. Reactive Arthritis. *Medscape* [Internet]. [cited 2016 Nov 03]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/331347-overview>.
10. Sirotko OV. Topical issues of differential diagnostics of rheumatoid and reactive arthritises. *Vestn VGMU*. 2010;9(4):75-84. (In Russ.)
11. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):595-600.

doi: 10.1136/ard.2005.04181

12. Sirotko OV, Litvyakov AM. Clinical and instrumental symptoms of erosive lesions of the joints in rheumatoid and reactive arthritis at an early stage. Med Panorama. 2011;(7):16-9. (In Russ.)

13. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. Arthritis Rheum. 2000 Dec;43(12):2762-70.

Submitted 20.07.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Сиротко О.В. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Sirotko V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Medicine No. 1, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1. E-mail: olgasirotko@rambler.ru – Сиротко Ольга Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No.1. E-mail: olgasirotko@rambler.ru –Sirotko Volha V.

АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКИХ АБОРТОВ

ЛЫСЕНКО О.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 79-83.

THE ANALYSIS OF THERAPEUTIC ABORTIONS

LYSENKO O.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):79-83.

Резюме.

Цель – изучить род занятий, место жительства, перенесенную генитальную и экстрагенитальную патологию, способы контрацепции, паритет, информированность о методах контрацепции женщин, прерывающих беременность в сроке до 12 недель.

Материал и методы. Проанализировано 105 историй прерывания беременности женщинам путем медицинского аборта за 2014 г. и 55 – за 2015 г. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты. Женщины были разделены на 2 группы. Первую группу составили 105 пациенток, которым был произведен медицинский аборт в 2014 году, вторую – 55 женщин, прерывавших беременность в 2015 году. Средний возраст женщин статистически не отличается и составил $26,5 \pm 7,1$ лет и $26,6 \pm 5,9$ лет соответственно. Количество городских жительниц не отличалось между группами ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,5$): в первой группе 89 человек (84,8%), во второй – 49 (89,1%). Подавляющее большинство женщин в обеих группах вообще не предохранялись от беременности (70,5% и 50,9% соответственно). В подавляющем большинстве первую беременность в обеих группах прерывали учащиеся. В обеих группах 100,0% женщин ответили утвердительно на вопрос «Знаете ли Вы что такое контрацепция?», а основным источником информации о методах предотвращения нежелательной беременности в обеих группах являлся интернет (41,9% и 43,6% соответственно).

Закключение. До настоящего времени аборт все еще остается одним из методов планирования семьи, поскольку подавляющее количество женщин, прерывающих беременность этим методом, не предохраняется от нежелательной беременности.

Ключевые слова: медицинский аборт, анализ, прерывание беременности.

Abstract.

Objectives. To study occupation, place of residence, genital and extragenital pathology, methods of contraception, parity, contraception methods awareness of women who do an abortion in pregnancy terms of up to 12 weeks.

Material and methods. 105 case – histories of pregnancy termination by means of a therapeutic abortion for the year of 2014 and 55 – for the year of 2015 were analyzed. Statistical data processing was performed using application software package «Statistica 6.0 (StatSoft, Ink. 1994-2001), adapted for biomedical researches. In all cases $p < 0,05$ (5%) was considered to be significant.

Results. Women were divided into 2 groups. The first group consisted of 105 female patients, in whom a therapeutic abortion was done in 2014, the second group included 55 women, in whom a therapeutic abortion was performed in 2015. The average age of women did not differ statistically and made up $26,5 \pm 7,1$ years and $26,6 \pm 5,9$ years, respectively. The number of city-dwellers did not differ ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,5$) between groups (89 women (84,8%) versus 49 women (89,1%)). The overwhelming majority of women in both groups did not use contraception at all (70,5% and 50,9% respectively).

and 50,9%, respectively). In the overwhelming majority of cases in both groups pupils and students interrupted their first pregnancy. 100,0% women in both groups answered the question «Do you know what contraception is?» in the affirmative, and the main source of information about the methods of preventing unwanted pregnancy in both groups was the Internet (41,9% and 43,6%, respectively).

Conclusions. Abortion still remains one of the methods of family planning, since the overwhelming number of women interrupting their pregnancies with the use of this method do not protect themselves from unwanted pregnancy.

Key words: therapeutic abortion, analysis, interruption of pregnancy.

Планирование семьи актуально во всех цивилизованных странах мира. Это не только медицинская, но и социальная проблема, решение которой связано с качеством здоровья и сохранением генофонда нации. Эта проблема также актуальна и для Республики Беларусь, где количество медицинских абортот остается высоким.

В гинекологической практике тема искусственного аборта остается актуальной до настоящего времени, так как инструментальное прерывание беременности приводит ко многим осложнениям и ухудшает репродуктивное здоровье женщин [1, 2].

С начала XX века и до сих пор вопрос о легализации абортот остается поводом для дискуссий специалистов, демонстраций граждан, заседаний парламентов. Исторически отношение врача к аборту является одной из первых и основных этико-медицинских проблем, сохраняющих свою актуальность и сегодня.

Первая позиция выражена в Клятве Гиппократата [3]. Среди многочисленных врачебных манипуляций Гиппократ специально выделяет плодотизгнание и обещает: «Я не вручу никакой женщине абортивного пессария». Так, в V в. до н.э. Гиппократ фиксирует позицию врачебного сословия о этической недопустимости участия врача в производстве искусственного выкидыша. Эта позиция тем более важна, что прямо идет вразрез с мнением великих моралистов и законодателей Древней Греции о естественной целесообразности аборта. Их взгляды обобщает и выражает Аристотель, который писал в «Политике»: «Если же у состоящих в супружеском сожитии должен родиться ребенок сверх (этого) положенного числа, то следует прибегнуть к аборту, прежде чем у зародыша появится чувствительность и жизнь».

С начала XX века на страницах русских медицинских журналов и газет весьма интенсивно разворачивалось обсуждение этико-ме-

дицинских проблем искусственного аборта. Шабат Т. в 1911 г. писал, что аборт – «это социальное зло». В то же время он практически один из первых ставит вопрос о «праве матери распоряжаться функцией своего тела», особенно в случае угрозы ее жизни. Таким образом, Шабат стоял у истоков либерального подхода к искусственному аборту, пытаясь найти аргументы против принципа, который, например, в католицизме был выражен так: «Вечная жизнь ребенка дороже временной жизни матери» [4].

Итогом работы XII Пироговского съезда в 1913 году было осуждение уголовного наказания матери и врача.

Вериге Б.Ф. полагал, что «всякий же аборт, произведенный врачом за плату, должен быть наказуем, тогда как всякий аборт, произведенный врачом бескорыстно, не должен считаться преступлением». XII Пироговский съезд, признав отсутствие моральности искусственного выкидыша, тем не менее пришел к выводу, что государству необходимо отказаться от принципа уголовной наказуемости плодотизгнания. В резолюции Съезда от 2 июля 1913 года сказано, что уголовное преследование матери за искусственный выкидыш никогда не должно иметь места, а также должны быть освобождены от уголовной ответственности и врачи, производящие искусственный выкидыш по просьбе и настоянию. Исключение из этого положения должны составлять врачи, сделавшие искусственный выкидыш из корыстных целей своей профессией и подлежащие суду врачебных советов.

Учитывая потерю религиозных традиций в СССР, этические проблемы аборта отступили на второй план, а позднее их официальное запрещение привело к повышению количества криминальных вмешательств и, соответственно, материнской смертности.

В Республике Беларусь медицинские

аборты легализованы государством и производятся по желанию женщины до 12 недель беременности.

Цель исследования – изучить род занятий, место жительства, перенесенную генитальную и экстрагенитальную патологию, способы контрацепции, паритет, информированность о методах контрацепции женщин, прерывающих беременность в сроке до 12 недель.

Материал и методы

Нами проанализировано 105 историй прерывания беременности женщинам путем искусственного аборта за 2014 г. и 55 – за 2015 г.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. В случаях, когда распределение сравниваемых признаков не удовлетворяло закону нормального распределения признака, применяли непараметрические методы. Данные по долям представляли в виде $\% \pm m$, где $\%$ – значение доли в процентах, m – стандартная ошибка доли [5]. Для сравнения групп по качественному признаку применялся критерий χ^2 [6]. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты и обсуждение

Нами проанализировано 105 историй прерывания беременности женщинам путем искусственного аборта за 2014 г. (1 группа) и 55 историй за 2015 г. (2 группа). Особое внимание обращалось на возраст и здоровье женщин, род занятий и образование, место жительства,

перенесенную генитальную и экстрагенитальную патологию, способ контрацепции, срок беременности, паритет. Средний возраст женщин статистически не отличался между группами ($26,5 \pm 7,1$ лет в 2014 г. и $26,6 \pm 5,9$ лет в 2015 г., $p > 0,05$).

Количество городских жительниц также не отличалось между группами ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,5$): в первой группе 89 человек (84,8%), во второй – 49 (89,1%).

Хроническая экстрагенитальная патология (синдром дисфункции вегетативной нервной системы, хронический гастрит, бронхиальная астма, хронический пиелонефрит и др.) выявлена у 14 (13,3%) пациенток первой группы и у 10 женщин (18,2%) 2 группы ($\chi^2 = 0,7$; $p = 0,4$).

У 35 (33,3%) женщин 1 группы и у 20 (36,4%) пациенток 2 группы в анамнезе отмечена различная гинекологическая патология (эктопия шейки матки, хронический цервицит, миома матки) ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,7$).

В таблице 1 приведен социальный состав пациенток, вошедших в настоящее исследование. Как видно из нее, в первой группе было статистически большее количество пациенток со средним специальным образованием и статистически меньшее количество пациенток с высшим образованием, что, вероятно, связано со случайным набором пациенток в группы.

В браке на момент прерывания беременности состояло 55 (52,4%) женщин из первой группы и 25 (45,5%) пациенток из второй группы ($\chi^2 = 0,7$; $p = 0,4$).

В первой группе было 32 (30,5%), во второй – 20 (36,7%) нерожавших женщин ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,5$). Причем первую беременность прерывали 18 (17,1%) женщин из первой группы и 12 (21,8%) пациенток из второй группы ($\chi^2 = 0,5$; $p = 0,5$). В подавляющем большинстве первую беременность в обеих группах прерывали уча-

Таблица 1 – Социальный состав обследованных женщин

	1 группа, n=105	2 группа, n=55	$\chi^2(p)$
Рабочие со средним специальным образованием, абс. (%)	45 (42,9)	12 (21,8)	6,9 (=0,01)
Отпуск по уходу за ребенком, абс. (%)	27 (25,7)	15 (27,3)	0,1 (=0,8)
Не работают, абс. (%)	17 (16,2)	9 (16,4)	0,01 (=0,9)
Служащие с высшим образованием, абс. (%)	7 (6,7)	11 (20,0)	6,4 (=0,01)
Учащиеся школ, абс. (%)	5 (4,8)	5 (9,1)	1,1 (=0,3)
Учащиеся СПТУ	3 (2,9)	–	0,2 (=0,7)
Учащиеся ВУЗов	1 (1,0)	3 (5,5)	3,0 (=0,1)

Таблица 2 – Анализ методов контрацепции

	1 группа, n=105	2 группа, n=55	$\chi^2(p)$
Презерватив, абс. (%)	26 (24,8)	16 (39,1)	0,4 (=0,5)
Не предохранялись, абс. (%)	74 (70,5)	28 (50,9)	5,9 (=0,01)
Прерванный полов. акт, абс. (%)	2 (1,9)	2 (3,6)	0,4 (=0,5)
Внутриматочная контрацепция, абс. (%)	3 (2,9)	2 (3,6)	0,1 (=0,8)
Комбинированные оральные контрацептивы, абс. (%)	–	7 (12,7)	10,5 (=0,001)

Таблица 3 – Анализ анонимного анкетирования

	1 группа, n=105	2 группа, n=55	$\chi^2(p)$
«Знаете ли Вы что такое контрацепция?», абс. (%)	105 (100,0%)	55 (100,0%)	0,2 (=0,6)
Источники информации:			
– средства массовой информации, абс. (%)	25 (23,8)	14 (25,5)	0,1 (=0,8)
– интернет, абс. (%)	44 (41,9%)	24 (43,6)	1,2 (=0,3)
– медицинские работники, абс. (%)	26 (24,8%)	12 (21,8)	0,2 (=0,7)
– родители, друзья, абс. (%)	10 (9,5%)	5 (9,1)	0,01 (=0,9)

щиеся (9 из 18 пациенток первой группы; 8 из 12 беременных второй группы).

Нами также проанализированы методы контрацепции, которыми пользовались пациентки (табл. 2).

Несмотря на то, что во второй группе отмечается большее количество пациенток, которые использовали комбинированные оральные контрацептивы и меньшее количество женщин, которые не предохранялись, в обеих группах отмечается одинаковая закономерность: подавляющее большинство пациенток вообще не предохранялось от нежелательной беременности (70,5% и 50,9% соответственно).

При анализе причин прерывания беременности большинство женщин обеих групп (65 (61,9%) и 28 (50,9%) соответственно) заявило, что они не могут себе позволить родить ребенка в связи с низким с их точки зрения материальным положением.

Кроме того, было проведено анонимное анкетирование пациенток обеих групп относительно информированности о контрацепции и источниках получения информации о методах предотвращения нежелательной беременности (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, в обеих группах 100,0% женщин ответили утвердительно на вопрос «Знаете ли Вы что такое контрацепция?». Основным источником информации о методах предотвращения нежелательной беременности в обеих группах является интернет (41,9% и 43,6% соответственно), что, несомненно, свя-

зано с бурным развитием высоких технологий в последнее десятилетие.

Заключение

1. На настоящий период времени аборт все еще остается одним из методов планирования семьи.

2. Треть пациенток, прерывающих беременность путем искусственного аборта, – нерожавшие женщины.

3. Первую беременность в большом проценте случаев прерывают учащиеся школ, СПТУ и ВУЗов. Поэтому необходимо более широко проводить санитарно-просветительскую работу в школах, СПТУ, ВУЗах, на предприятиях; освещать вопросы контрацепции и вреда искусственного прерывания беременности в средствах массовой информации; более продуктивно работать в кабинетах планирования семьи в женских консультациях.

4. Подавляющий процент женщин, прерывающих беременность путем искусственного аборта, не используют никаких методов контрацепции для предотвращения нежелательной беременности.

5. Основным источником получения информации о методах контрацепции является интернет.

Литература

- Кулаков, В. И. Аборт и его осложнения / В. И. Ку-

- лаков, И. Р. Зак, Н. Н. Куликова. – М., 1987. – 160 с.
2. Кулаков, В. И. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков, В. Н. Прилепская, В. Е. Радзинский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1054 с.
3. Гиппократ. Избранные книги / Гиппократ. – М., 1936. – 736 с.
4. Полякова, В. А. Современная гинекология / В. А. Полякова. – Тюмень : Изд-во ФГУИПП «Тюмень», 2004. – 604 с.
5. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб. : Фолиант, 2003. – 432 с.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

Поступила 10.08.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Kulakov VI, Zak IR, Kulikova NN. Abortion and its complications. Moscow, RF; 1987. 160 p. (In Russ.)
2. Kulakov VI, Prilepskaya VN, Radzinskiy VE. Guidelines for ambulatory polyclinic care in obstetrics and gynecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 1054 p. (In Russ.)
3. Gippokrat. Chosen books. Moscow, RF; 1936. 736 p. (In Russ.)
4. Polyakova VA. Modern gynecology. Tyumen, RF: Izd-vo FGUIPP Tiumen'; 2004. 604 p. (In Russ.)
5. Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Marinkin VI. The applied medical statistics. Saint Petersburg, RF: Foliant; 2003. 432 p. (In Russ.)
6. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Use of a package of application programs of Statistica. Moscow, RF: Media Sfera; 2006. 312 p. (In Russ.)

Submitted 10.08.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Лысенко О.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Lysenko O.V. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, professor the Chair of Obstetrics & Gynecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии. E-mail: lysenko_o_v@mail.ru – Лысенко Ольга Викторовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Obstetrics & Gynecology. E-mail: lysenko_o_v@mail.ru – Lysenko Olga V.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНГИОГРАФИИ

ТОЧИЛО С.А., ГРОМОЗДОВ Д.А., ДМИТРИЕВА В.Н., ГОРЕЛИКОВ А.В., МАРОЧКОВ А.А., КЛИШЕВИЧ Ф.Н., ТУЛЯ Е.О., ШИРЯЕВ С.М.

Могилевская областная больница, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 84-90.

COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT METHODS OF RADIAL ARTERY CATHETERIZATION USED IN PATIENTS WITH MULTIPLE ORGANS DYSFUNCTION AND DURING ANGIOGRAPHY

TOCHILO S.A., GROMOZDOV D.A., DMITRIYEVA V.N., GORELIKOV A.V., MAROCHKOV A.A., KLISHEVICH F.N., TULYA E.O., SHIRYAEV S.M.

Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):84-90.

Резюме.

Цель исследования – сравнительный анализ двух методов пункции и катетеризации лучевой артерии с применением пальпации и ультразвуковой визуализации у пациентов с полиорганной дисфункцией и при проведении ангиографии.

Материал и методы. В проспективное, рандомизированное исследование включено 168 пациентов обоего пола, средний возраст $60,1 \pm 12,9$ лет. Первая группа ($n=48$) – пациенты отделения анестезиологии и реанимации с наличием полиорганной дисфункции, вторая группа ($n=120$) – пациенты, которым выполнялись плановые ангиографии. В каждой группе выделены две подгруппы: пальпации и УЗИ-визуализации.

Результаты. Установлено статистически значимое уменьшение длительности катетеризации лучевой артерии в первой группе 2,7 (1,72; 6,15) мин при использовании УЗИ-контроля против 3,76 (2,53; 15,64) мин при пальпаторном методе ($p=0,002$) и во второй группе 1,16 (0,92; 1,71) мин против 1,43 (1,03; 2,53) мин соответственно ($p=0,036$). Количество успешных катетеризаций артерии с первой попытки при использовании УЗИ-визуализации увеличилось во второй группе с 73,3% до 88,3% ($p=0,037$). Частота образования гематомы при применении УЗИ-визуализации уменьшилась во второй группе с 6,7% до 0% ($p=0,04$).

Заключение. При наличии технической возможности рекомендуется применение УЗИ-визуализации в качестве «золотого стандарта» пункции и катетеризации лучевой артерии.

Ключевые слова: катетеризация лучевой артерии, ультразвуковая визуализация, синдром полиорганной дисфункции.

Abstract.

Objectives. To make a comparative analysis of two methods of the radial artery puncture and catheterization using palpation and ultrasound visualization in patients with multiple organs dysfunction and during angiography.

Material and methods. In a prospective, randomized study 168 patients of both genders were included, their average age was $60,1 \pm 12,9$ years. The first group ($n=48$) consisted of intensive care unit patients with the presence of multiple organs dysfunction, and the second group ($n=120$) was composed of patients undergoing the planned angiography. Each group was divided into two subgroups: the first of palpation and the second of ultrasound visualization.

Results. We have found a statistically significant decrease in the duration of radial artery catheterization in the first group – 2,7 (1,72; 6,15) min. using ultrasound control vs. 3,76 (2,53; 15,64) min. on palpation method ($p=0,002$) and in the second group 1,16 (0,92; 1,71) min. vs. 1,43 (1,03; 2,53) min. respectively ($p=0,036$). The number of

the first attempt successful artery catheterizations using ultrasound visualization in the second group increased from 73,3% to 88,3% ($p=0,037$). The frequency of hematoma formation during the application of ultrasound visualization in the second group decreased from 6,7% to 0% ($p=0,04$).

Conclusions. When it is technically possible we recommend to use ultrasound visualization as the «gold standard» of the radial artery puncture and catheterization.

Key words: radial artery catheterization, ultrasound visualization, multiple organs dysfunction syndrome.

В интенсивной терапии у пациентов с полиорганной дисфункцией (ПОД), а также для обеспечения доступа при рентгенэндоваскулярных вмешательствах широко применяется пункция и катетеризация артериальных сосудов [1]. У пациентов отделения анестезиологии и реанимации (ОАР) с нестабильной гемодинамикой и другими видами ПОД при анестезиологическом обеспечении в сосудистой и кардиохирургии данная процедура проводится для контроля инвазивного артериального давления и забора проб артериальной крови [2, 3]. Рутинно пункция и катетеризация артерий (преимущественно лучевой) применяются в анестезиологии и интенсивной терапии УЗ «Могилевская областная больница» с 2004 г. С 2006 г. в нашем стационаре функционирует отделение рентгенэндоваскулярной хирургии, где для обеспечения оперативного доступа также применяется данное вмешательство.

При этом качество пункции артерии в большинстве случаев определяется мануальными навыками врача-оператора (анестезиолога, хирурга). В случае определенных патологических изменений в зоне предполагаемого вмешательства (атеросклеротическое поражение, спазм артериальных сосудов, отек тканей) это создавало трудности пункции и катетеризации, а в некоторых случаях приводило к развитию осложнений. В последние годы в качестве «золотого стандарта» в анестезиологии и интенсивной терапии применяется ультразвуковая (УЗИ) визуализация при обеспечении сосудистого доступа.

Цель исследования – сравнительный анализ двух методов пункции и катетеризации лучевой артерии с применением пальпации и ультразвуковой визуализации у пациентов с полиорганной дисфункцией и при проведении ангиографии.

Материал и методы

Для реализации указанной цели нами

проведено проспективное, рандомизированное исследование. В него включены 168 пациентов обоего пола, в возрасте от 20 до 93 лет (средний возраст $60,1 \pm 12,9$ лет), которые находились на лечении в УЗ «Могилевская областная больница» с апреля 2015 г. по июль 2016 г. На проведение исследования получено одобрение Комитета по этике, у всех пациентов взято письменное информированное согласие.

Испытуемые были разделены на две группы: первая группа – 48 пациентов отделения анестезиологии и реанимации в критическом состоянии с наличием полиорганной дисфункции (имеющих 2 и более баллов по шкале SOFA), вторая группа – 120 пациентов отделения кардиологии, кардиохирургии, неврологии, сосудистой хирургии и второй хирургии, которым выполнялись рентгенэндоваскулярные исследования или операции на артериальных сосудах в плановом порядке. Кроме того, в каждой группе были выделены две подгруппы: первая подгруппа (24 и 60 пациентов соответственно) – пункция лучевой артерии проводилась по пальпаторным ощущениям пульса, вторая подгруппа (24 и 60 пациентов соответственно) – пункция лучевой артерии проводилась под УЗИ-наведением. Характеристики пациентов в исследуемых группах и подгруппах отражены в таблице 1.

Группы и подгруппы не различались по полу, возрасту, массе тела и росту. Между первой и второй группами имелись статистически значимые отличия физического статуса пациентов по шкале ASA ($p<0,05$). Между первой и второй подгруппами внутри каждой группы различий по физическому статусу пациентов не выявлено.

Всем пациентам перед началом пункции артерии был обеспечен венозный доступ (периферическая или центральная вена), а также мониторинг показателей гемодинамики, оксигенации и вентиляции (частота сердечных сокращений, неинвазивное артериальное давление, частота дыхания, пульсоксиметрия).

Таблица 1 – Характеристики пациентов в исследуемых группах и подгруппах (M±SD)

Группа	Первая (с полиорганной дисфункцией)		Вторая (при проведении ангиографии)	
Подгруппа	Пальпация	УЗИ	Пальпация	УЗИ
Количество пациентов	24	24	60	60
Пол, муж/жен n (%)	15 (62,5%) / 9 (37,5%)	15 (62,5%) / 9 (37,5%)	38 (63,3%) / 22 (36,7%)	43 (71,7%) / 17 (28,3%)
Возраст, лет	56,4±16,2	61,3±18,3	60,1±10,6	60,9±10,4
Масса тела, кг	87,8±13,4	83,7±20,4	83,0±15,7	81,8±13,0
Рост, см	174,0±7,3	171,1±5,9	167,0±14,3	169,3±5,6
Физический статус ASA:				
1-й класс	0	0	0	0
2-й класс	0	0	12 (20%)	15 (25%)
3-й класс	8 (33,3%)	7 (29,2%)	48 (80%)	45 (75%)
4-й класс	16 (66,7%)	17 (70,8%)	0	0

В первой группе 42 пациента находились на искусственной вентиляции легких, им проводилась седативная терапия согласно внутренним протоколам, принятым в нашем стационаре. С целью седации применяли титрование пропофола в дозе 0,5-2 мг/кг/час, или фентанила в дозе 1-2 мкг/кг/час, или диазепама в дозе 0,1-0,3 мг/кг/час, или мидазолама в дозе 0,02-0,08 мг/кг/час. Остальным 6 пациентам пункция проводилась под местной анестезией без седации.

Во второй группе всем 120 пациентам проводилась премедикация по общей схеме: накануне проведения ангиографии в 22.00 и утром в 7.00 тофизопам 50 мг внутрь, за 20-30 минут до операции атропин 0,5-0,8 мг и димедрол 10 мг внутримышечно. С целью седации во время операции до начала пункции артерии внутривенно вводили: диазепам 5-10 мг, или фентанил 50-100 мкг, или мидазолам 2,5-5 мг, или дроперидол 2,5-5 мг.

Методика пункции лучевой артерии: выполняли характерную укладку предплечья пациента на валик и разгибание запястья, после проведения теста Аллена и местной анестезии р-ром лидокаина 2% – 2-4 мл пальпировали лучевую артерию в нижней трети предплечья, вводили иглу под углом 30-45° по направлению к артерии до получения пульсирующего тока алой крови, в просвет иглы вставляли проводник с мягким кончиком, по которому после удаления иглы устанавливали артериальный катетер или интродьюсер для проведения ангиографии. Для пункции лучевой артерии под УЗИ-контролем применяли ультразвуковой аппарат CTS-8800-Plus (SIUI, Китай) с ли-

нейным датчиком 10 МГц. Применяли режим «периферические сосуды», глубина 1,6-2,4 см, фокус 2. При этом лучевая артерия визуализировалась в виде округлого, пульсирующего, гипозоногенного образования на глубине 6-15 мм от поверхности кожи (рис. 1).

Эффективность и безопасность пункции и катетеризации лучевой артерии оценивали по следующим параметрам:

- длительность катетеризации артерии (от момента прокола кожи иглой до момента установки артериального катетера или интродьюсера);
- количество попыток пункции артерии;
- количество осложнений.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ Ms Excel и Statistica 7.0. Соответствие распределения нормальному определяли по критерию Шапиро-Уилкса. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (нормальное распределение), медианы и квартилей (распределение отличное от нормального), в виде количества и процентных соотношений для категориальных переменных. Статистическую значимость различий для независимых выборок определяли с помощью критериев Т-Тест или Манна-Уитни, для категориальных переменных – с помощью критерия Хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первой группе все 48 пациентов (100%)

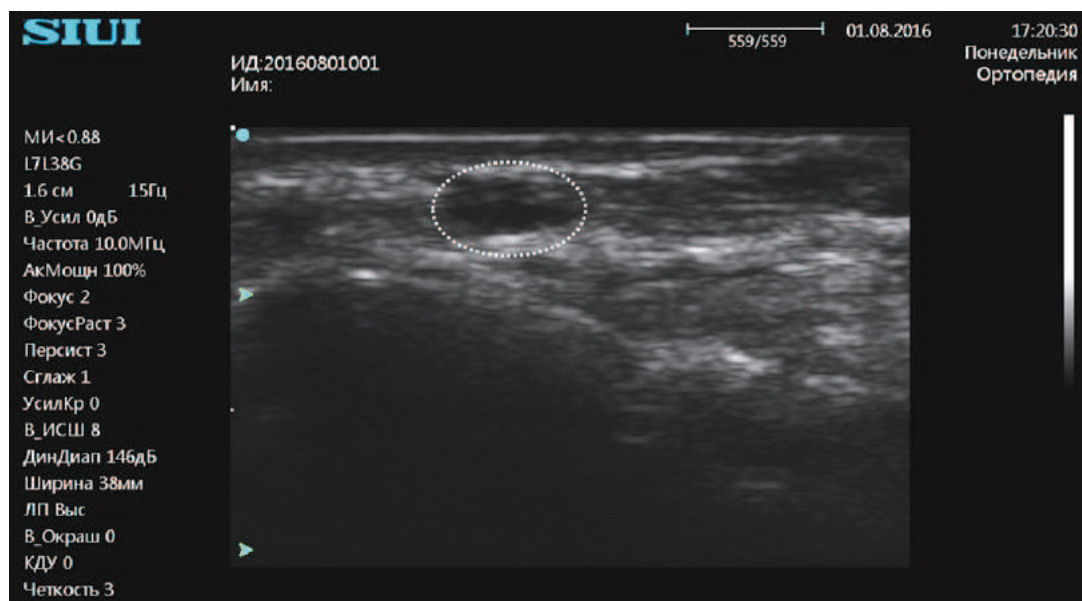


Рисунок 1 – Визуализация лучевой артерии (обозначена овалом) на экране ультразвукового аппарата.

имели нарушения гемодинамики, потребовавшие титрования вазоактивных препаратов: норадреналина 0,04-0,08 мкг/кг/мин, и/или дофамина 2-10 мкг/кг/мин, и/или добутамина 5-5 мкг/кг/мин, и/или адреналина 0,04-0,08 мкг/кг/мин. Кроме того, пациенты первой группы имели другие виды органной дисфункции: дыхательную, сопровождающуюся проведением искусственной вентиляции легких – 42 (87,5%); церебральную (нарушения ментального статуса до начала седативной терапии) – 8 (16,7%); почечную (снижение диуреза и увеличение уровня креатинина) – 23 (47,9%), из них 8 (16,7%) нуждались в почечной заместительной терапии; печеночную с развитием гипербилирубинемии – 14 (29,2%); энтеральную – 26 (54,2%) и тромбоцитопению – 12 (25%). Виды ПОД у пациентов обеих подгрупп первой

группы и количество баллов по шкале SOFA представлены в таблице 2.

Во второй группе пациентам выполнялись плановые ангиографические исследования или операции на артериальных сосудах по поводу: стенокардии напряжения – 45 (37,5%) пациентов, постинфарктного кардиосклероза – 21 (17,5%), облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей – 25 (20,8%), кардиомиопатии – 10 (8,3%), патологии брахиоцефальных артерий – 10 (8,3%), хронической ревматической болезни сердца – 4 (3,3%), диабетической ангиопатии артерий нижних конечностей – 4 (3,3%), аномалии развития коронарных сосудов – 1 (0,8%).

Нами была проанализирована длительность катетеризации лучевой артерии в исследуемых группах (рис. 2). Получены статистически значимые отличия по продолжительности

Таблица 2 – Виды полиорганной дисфункции у пациентов первой группы (n, %)

Вид дисфункции	1-я подгруппа (Пальпация)	2-я подгруппа (УЗИ)
Сердечно-сосудистая	24 (100%)	24 (100%)
Дыхательная	20 (83,3%)	22 (91,7%)
Церебральная	3 (12,5%)	5 (20,8%)
Почечная	11 (45,8%)	12 (50%)
Печеночная	8 (33,3%)	6 (25%)
Энтеральная	12 (50%)	14 (58,3%)
Тромбоцитопения	6 (25%)	6 (25%)
SOFA, баллов	5,0±3,0	5,5±2,3

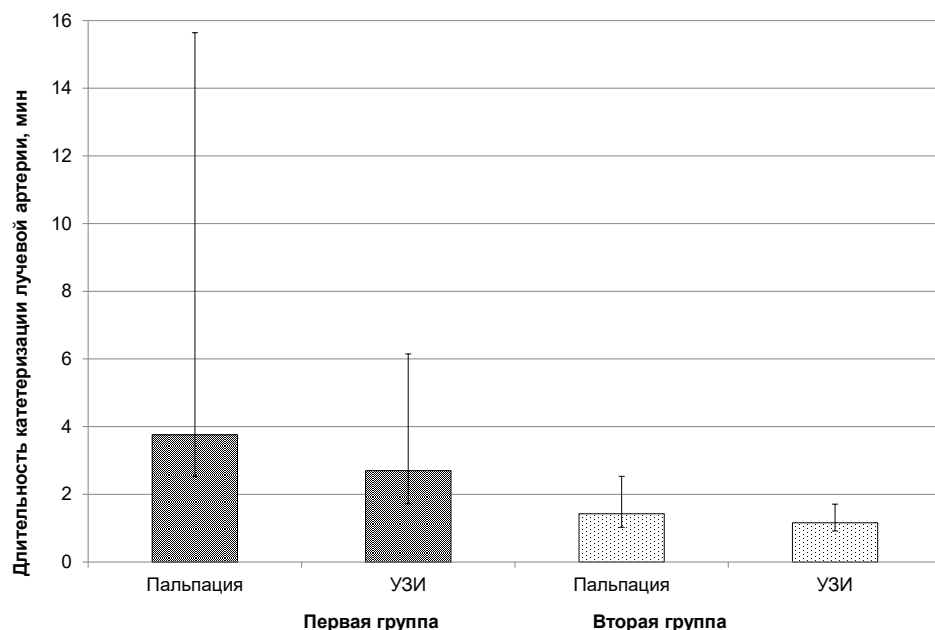


Рисунок 2 – Длительность катетеризации лучевой артерии у пациентов в исследуемых группах [Me (25%; 75%)].

данной процедуры между подгруппами: в первой группе 3,76 (2,53; 15,64) мин при пальпаторном методе против 2,7 (1,72; 6,15) мин при использовании УЗИ-контроля ($p=0,002$) и во второй группе 1,43 (1,03; 2,53) мин против 1,16 (0,92; 1,71) мин соответственно ($p=0,036$). Следует отметить, что применение УЗИ-наведения позволило снизить максимальную длительность катетеризации в первой группе с 73,28 мин до 36,35 мин и во второй группе с 64,72 мин до 10,95 мин. То есть в отдельных случаях при канюляции лучевой артерии без УЗИ-контроля длительность процедуры составляла более 1 часа.

Также получены статистически значимые отличия по длительности катетеризации лучевой артерии между первой и второй группой при использовании пальпаторного метода ($p=0,005$) и УЗИ-визуализации ($p<0,001$). Данные отличия, на наш взгляд, обусловлены тем, что у пациентов с ПОД имелись патологические изменения в проекции лучевой артерии (спазм артерий, отек тканей и т.д.).

Далее рассматривали количество попыток пункции артерии у пациентов в исследуемых группах. Установлено, что при применении УЗИ-контроля общее количество попыток пункции уменьшилось в первой группе с 54 до 42 и во второй группе с 97 до 69 в соответствующих подгруппах. При этом статистически

значимых отличий по критериям Хи-квадрат Пирсона и максимального правдоподобия не получено ($p>0,05$). Также при использовании УЗИ-визуализации количество успешных катетеризаций артерии с первой попытки увеличилось с 15 (62,5%) до 17 (71,8%) в первой группе ($p>0,05$) и с 44 (73,3%) до 53 (88,3%) во второй группе ($p=0,037$) в соответствующих подгруппах.

Количество таких осложнений, как образование гематомы после постановки артериального катетера, уменьшилось благодаря технологии применения УЗИ-визуализации с 6 (25%) до 3 (12,5%) случаев в первой группе ($p>0,05$) и с 4 (6,7%) до 0 (0%) во второй группе ($p=0,04$) в соответствующих подгруппах. Количество случаев непреднамеренной пункции вены при попытке катетеризации артерии также уменьшилось при использовании технологии УЗИ-наведения с 3 (12,5%) до 1 (4,2%) в первой группе ($p>0,05$) и с 5 (8,3%) до 2 (3,3%) во второй группе ($p>0,05$) в соответствующих подгруппах. Следует отметить, что те осложнения, которые развивались при канюляции лучевой артерии под УЗИ-контролем, были обусловлены анатомическими особенностями пациентов. Например, в случае непреднамеренной пункции вены отмечали, что на экране УЗИ-аппарата четко видно, что вена анатомически расположена очень близко к артерии.

Нами также были отмечены два случая неудачи при попытке постановки катетера в лучевую артерию традиционным пальпаторным способом. В первом случае был выполнен переход на пункцию и катетеризацию бедренной артерии, общая длительность постановки катетера составила 1 час 13 мин 17 сек. Во втором случае после многочисленных неудачных попыток пункции «вслепую» была произведена постановка катетера в лучевую артерию под УЗИ-наведением, продолжительность процедуры составила 1 час 4 мин 43 сек.

Полученные нами результаты сопоставимы и дополняют итоги работ ряда авторов. В русскоязычной литературе публикации в основном посвящены катетеризации центральных вен под УЗИ-контролем [4-6]. Отдельные работы по катетеризации лучевой артерии с применением УЗИ-технологии присутствуют преимущественно в зарубежной англоязычной литературе. Li X. et al. [7] проводили пункцию и катетеризацию лучевой артерии под УЗИ-контролем у пациентов ОАР с шоком. Успешная первая пункция отмечена в 80% в ультразвуковой группе и 42% в группе пальпации ($p < 0,05$). Продолжительность канюляции составила $8,77 \pm 6,33$ с в группе УЗИ и $28,7 \pm 26,33$ с в группе пальпации ($p < 0,01$), время получения эффекта ранней целенаправленной терапии $306,73 \pm 39,98$ мин и $356,75 \pm 40,97$ мин, соответственно ($p < 0,01$). Такие осложнения, как гематома отмечались в 2,5% в группе УЗИ против 20% в группе пальпации ($p < 0,05$), кровоточивость в области пункции 5% против 32,5% соответственно ($p < 0,05$). Slattey M.M. et al. [8] показали, что пункция бедренной артерии под УЗИ-наведением имеет преимущества по сравнению с другими методами.

Имеется два систематических обзора и мета-анализа [9, 10] рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению УЗИ для катетеризации лучевой артерии. Shiloh A.L. et al. [9] установили, что применение УЗИ-визуализации позволяет повысить до 71% вероятность успешной пункции с первой попытки – относительный риск (ОР) 1,71; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,25 до 2,32. Gu W.J. et al. [10] также продемонстрировали увеличение успешности первой попытки пункции артерии у взрослых (ОР 1,55; 95% ДИ от 1,02 до 2,35), а также у новорожденных и детей (ОР 1,94; 95% ДИ от 1,31 до

2,88). Кроме того установлено статистически значимое уменьшение общего количества попыток пункции артерии (взвешенная средняя разница -1,13; 95% ДИ от -1,58 до -0,69), среднего времени катетеризации (взвешенная средняя разница -72,97 секунды; 95% ДИ от -134,41 до -11,52) и частоты развития гематомы (ОР 0,17; 95% ДИ от 0,07 до 0,41) в том числе у детей.

Заключение

1. Метод УЗИ-визуализации при пункции и катетеризации лучевой артерии по сравнению с общепринятым пальпаторным методом имеет несомненные преимущества. Он позволяет уменьшить длительность катетеризации артерии, частоту образования гематомы, повысить успешность канюляции с первой попытки.

2. Пункция и катетеризация лучевой артерии у пациентов ОАР с наличием полиорганной дисфункции сопряжены с большими сложностями, чем у плановых пациентов отделения рентгенэндоваскулярной хирургии. Это может быть обусловлено наличием патологических изменений сосудов и тканей в месте пункции.

3. При наличии технической возможности рекомендуется применение УЗИ-визуализации в качестве «золотого стандарта» пункции и катетеризации лучевой артерии.

Литература

1. Биневиц, В. М. Пункции и катетеризации в практической медицине / В. М. Биневиц. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2003. – 384 с.
2. Кузьков, В. В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии / В. В. Кузьков, М. Ю. Киров. – Архангельск : Северный государственный медицинский университет, 2008. – 244 с.
3. Интенсивная терапия. Национальное руководство : в 2 т. / под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 956 с.
4. Использование УЗИ при катетеризации центральных вен / Л. С. Болонкин [и др.] // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 91–97.
5. Конькова, М. В. Катетеризация подключичной вены с использованием ультразвуковой навигации / М. В. Конькова // Казан. мед. журн. – 2010. – Т. 91, № 3. – С. 414–416.
6. Марочков, А. В. Повышение эффективности и безопасности чрескожной пункционной катетеризации центральных вен : монография / А. В. Марочков. – Могилев : МГУ им. А. А. Кулешова, 2010. – 152 с.

7. Ultrasonic Technology Improves Radial Artery Puncture and Cannulation in Intensive Care Unit (ICU) Shock Patients / X. Li [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2016 Jul. – Vol. 22. – P. 2409–2416.
8. Comparison of ultrasound-guided and fluoroscopy-assisted antegrade common femoral artery puncture techniques / M. M. Slattery [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2015 Jun. – Vol. 38, N 3. – P. 579–582.
9. Ultrasound-guided catheterization of the radial artery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. L. Shiloh [et al.] // Chest. – 2011 Mar. – Vol. 139, N 3. – P. 524–529.
10. Efficacy of ultrasound-guided radial artery catheterization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / W. J. Gu [et al.] // Crit. Care. – 2014. – Vol. 18, N 3. – P. R93.

Поступила 08.08.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Binevich VM. Punctures and catheterizations in applied medicine. Saint Petersburg, RF: ELBI-SPb; 2003. 384 p. (In Russ.)
2. Kuz'kov VV, Kirov MYu. Invasive hemodynamic monitoring in the intensive care and anesthesiology. Arkhangel'sk, RF: Severnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2008. 244 p. (In Russ.)
3. Gelfand BR, Saltanov AI, red. Intensive therapy. National leadership: v 2 t. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. T 1. 956 p. (In Russ.)
4. Bolonkin LS, Fedoruk AM, Dzyadz'ko AM, Santonitskiy EO, Minov AF, Zaytsev YuV, i dr. The use of ultrasound during central venous catheterization. Novosti khirurgii. 2009;17(2):91-7. (In Russ.)
5. Kon'kova MV. Catheterization subclavian vein using ultrasound navigation. Kazan Med Zhurn. 2010;91(3):414-6. (In Russ.)
6. Marochkov AV. Improving the efficiency and safety of percutaneous puncture central venous catheterization: monografiia. Mogilev, RB: MGU im AA Kuleshova; 2010. 152 p. (In Russ.)
7. Li X, Fang G, Yang D, Wang L, Zheng C, Ruan L, et al. Ultrasonic Technology Improves Radial Artery Puncture and Cannulation in Intensive Care Unit (ICU) Shock Patients. Med Sci Monit. 2016 Jul;22:2409-16.
8. Slattery MM, Goh GS, Power S, Given MF, McGrath FP, Lee MJ. Comparison of ultrasound-guided and fluoroscopy-assisted antegrade common femoral artery puncture techniques. Cardiovasc Intervent Radiol. 2015 Jun;38(3):579-82.
9. Shiloh AL, Savel RH, Paulin LM, Eisen LA. Ultrasound-guided catheterization of the radial artery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Chest. 2011 Mar;139(3):524-9. doi: 10.1378/chest.10-0919
10. Gu WJ, Tie HT, Liu JC, Zeng XT. Efficacy of ultrasound-guided radial artery catheterization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2014;18(3):R93.

Submitted 08.08.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Точи́ло С.А. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, Могилевская областная больница;
 Громо́здов Д.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог, Могилевская областная больница;
 Дми́триева В.Н. – врач-анестезиолог-реаниматолог, Могилевская областная больница;
 Горе́ликов А.В. – зав. ангиографическим отделением, Могилевская областная больница;
 Марочко́в А.А. – врач-рентгенэндоваскулярный хирург, Могилевская областная больница;
 Клише́вич Ф.Н. – врач-рентгенэндоваскулярный хирург, Могилевская областная больница;
 Ту́ля Е.О. – врач-рентгенэндоваскулярный хирург, Могилевская областная больница;
 Ши́ряев С.М. – врач-рентгенэндоваскулярный хирург, Могилевская областная больница.

Information about authors:

Tochilo S.A. – Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, Mogilev Regional Hospital;
 Gromozdov D.A. – anesthesiologist – resuscitator, Mogilev Regional Hospital;
 Dmitriyeva V.N. – anesthesiologist – resuscitator, Mogilev Regional Hospital;
 Gorelikov A.V. – head of the Angiography Department, Mogilev Regional Hospital;
 Marochkov A.A. – roentgenoendovascular surgeon, Mogilev Regional Hospital;
 Klishevich F.N. – roentgenoendovascular surgeon, Mogilev Regional Hospital;
 Tulya E.O. – roentgenoendovascular surgeon, Mogilev Regional Hospital;
 Shiryayev S.M. – roentgenoendovascular surgeon, Mogilev Regional Hospital.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 212016, г. Могилев, ул. Бельницкого-Бирули, д. 12.
 E-mail: tsa80@inbox.ru – Точи́ло Сергей Анатольевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Mogilev, 12 Belynitskogo-Biruli str., Mogilev Regional Hospital. E-mail: tsa80@inbox.ru – Tochilo Sergey A.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ЧАСТОМ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ГРУППЫ АМИДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

МАКСИМОВИЧ Е.В., ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА И.О.

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 91-97.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF CHRONIC TOXICITY ON FREQUENT REPEATED EXPERIMENTAL ADMINISTRATION OF AMIDES GROUP LOCAL ANESTHETICS

MAKSIMOVICH E.V., POKHODENKO-CHUDAKOVA I.O.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):91-97.

Резюме.

Цель – исследовать хроническую токсичность местных анестетиков (МА) группы амидов в эксперименте, определить эффективность электрорефлексотерапии для профилактики хронической токсической реакции. Материал и методы. Эксперимент выполнен на 9 сериях лабораторных мышей, которым каждые 3-4 дня 5 раз субмандибулярно или внутрибрюшинно вводили МА. Затем проводили морфометрическое исследование паренхиматозных органов. Сравнивали серии: с введением 2% раствора лидокаина гидрохлорида субмандибулярно (серии 1.1, 1.3), внутрибрюшинно (серии 1.2, 1.4); с введением 4% раствора артикаина гидрохлорида субмандибулярно (серии 2.1, 2.3), внутрибрюшинно (серии 2.2, 2.4). В серии 3 (контроль) субмандибулярно вводили воду для инъекций. Сериям 1.3, 1.4, 2.3, 2.4 перед введением МА проводили по 5 процедур электрорефлексотерапии.

Результаты. По данным морфометрии в сериях 1.1, 2.1 выявлено достоверно больше мелких, средних некрозов, воспалительных изменений в портальных трактах, холестаза, клеточного полиморфизма, чего нет в сериях 1.2, 2.2, 3. Из клеток воспалительного инфильтрата преобладали клетки лимфоидного ряда. В сериях 1.3, 2.3 достоверно меньше мелких, средних некрозов, воспалительных изменений в портальных трактах, случаев холестаза, отсутствовали большие некрозы. При сравнительной оценке морфологических изменений серий 1.2, 2.2 и 1.4, 2.4 было выявлено достоверно значимое уменьшение числа мелких некрозов. Заключение. Результаты свидетельствуют о влиянии зоны введения МА на развитие токсических реакций и доказывают, что при введении МА в область головы и шеи электрорефлексотерапия способна оказывать достоверный гепатопротективный эффект.

Ключевые слова: местные анестетики, токсичность, морфометрия.

Abstract.

Objectives. To study chronic toxicity of local anesthetics (LA) of the amides group in the experiment, to determine the effectiveness of electroreflexotherapy for the prevention of chronic toxic reaction.

Material and methods. The experiment was carried out on 9 series of laboratory mice which were given submandibular or intraperitoneal injections of LA every 3-4 days 5 times. Then we performed the morphometric examination of the parenchymal organs. We compared the series: with submandibular injection of 2% lidocaine hydrochloride solution (series 1.1, 1.3), intraperitoneally (series 1.2, 1.4); with submandibular injection of 4% articaine hydrochloride solution (series 2.1, 2.3), intraperitoneally (series 2.2, 2.4). Series 3 (control) got submandibular injections of water for injections. Series 1.3, 1.4, 2.3, 2.4 had 5 procedures of electroreflexotherapy prior to the introduction of the LA.

Results. According to the morphometry data, in series 1.1, 2.1 we revealed significantly more small, moderate necroses, inflammatory changes in portal tracts, cases of cholestasis, cell polymorphism that was not found in

series 1.2, 2.2, 3. The cells of the lymphoid range dominated among the cells of inflammatory infiltrate. In series 1.3, 2.3 there were significantly fewer small, medium necroses, inflammatory changes in portal tracts, cases of cholestasis, there were no big necroses. A comparative evaluation of morphological changes of series 1.2, 2.2 and 1.4, 2.4 revealed a statistically significant decrease in the number of small necroses.

Conclusions. The results indicate the influence of the LA injection zone on the development of toxic reactions and prove that when injecting LA in the head and neck area, electroreflexotherapy is able to provide reliable hepatoprotective effect.

Key words: local anesthetics, toxicity, morphometry.

Местные анестетики (МА) группы амидов в настоящее время наиболее часто используются для обезболивания стоматологических вмешательств. Как правило, стоматологическим пациентам при санации полости рта местное инъекционное обезболивание с применением МА группы амидов проводится ежедневно. Об опасности токсических концентраций МА в крови при выполнении регионарной анестезии неоднократно сообщалось в периодических и научных изданиях [1, 2].

Однако до настоящего времени специальная медицинская литература не располагает данными об исследовании местных анестетиков на предмет хронической токсичности, в том числе и средств, используемых с указанной целью в повседневной стоматологической практике. Кроме того, МА на предмет токсичности до настоящего времени тестируются стандартным методом внутрибрюшинного введения [3].

В научной литературе встречались только единичные сообщения, содержащие сведения о том, что МА, используемые в стоматологической практике, следует тестировать интратрахеальным способом введения [4].

Лекарственные поражения печени – это патологические изменения в ткани органа, вызванные применением лекарственных средств. При этом тип поражения печени зависит от свойств препарата, его дозы, исходного состояния пациента [5]. Известно, что МА группы амидов метаболизируются в печени с образованием биоактивных гепатотоксичных метаболитов и, следовательно, могут способствовать развитию хронических токсических реакций [6].

Таким образом, каждый из перечисленных фактов, как и все они в совокупности, обосновывают целесообразность предпринятого исследования и подтверждают актуальность избранной темы.

Цель работы – исследовать хроническую токсичность местных анестетиков группы амидов в эксперименте, определить эффективность электрорефлексотерапии для профилактики хронической токсической реакции.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на сериях белых лабораторных мышей, используемых для определения токсичности лекарственных средств, половозрелых самцах массой 22-35 грамм, полученных из питомника Центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», прошедших двухнедельный карантин и содержащихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к пище и воде.

Экспериментальные исследования проводили в соответствии с правилами, регламентирующими работу с экспериментальными животными [7, 8], и были одобрены комитетом по биоэтике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Сравнивали данные серий экспериментальных животных по 10-12 особей в каждой: с введением 2% раствора лидокаина гидрохлорида субмандибулярно и внутрибрюшинно лабораторным белым мышам (серии 1.1 и 1.2, соответственно); с введением 4% раствора артикаина гидрохлорида с адреналином 1 : 200 000 субмандибулярно и внутрибрюшинно лабораторным белым мышам (серии 2.1 и 2.2, соответственно).

С целью исключения морфологических изменений печени непосредственно в ответ на введение МА (инъекции) была исследована серия 3 с введением в поднижнечелюстную область воды для инъекций в строгом соответствии с планом экспериментального исследо-

вания, соблюдая те же сроки введения. Данная серия служила контролем.

Соответственно, серии с введением МА 1.1, 1.2, 2.1, 2.2 сравнивались и с серией 3, особям которой вводилась вода для инъекций.

С целью минимизации хронических токсических реакций, возникающих при частых повторных введениях МА, перед введением МА был проведен курс рефлексотерапии (электронейростимуляции) в соответствии с системой соответствия су-джок на область ладонных поверхностей конечностей лабораторных белых мышей, что соответствует проекции печени, сердца, а также области головы и шеи. Перед введением МА субмандибулярно и внутрибрюшинно каждой особи серий 1.3, 1.4, 2.3, 2.4 было проведено по 5 процедур рефлексотерапии.

Особям серии 1.3 вводили 2% раствор лидокаина гидрохлорида субмандибулярно, серии 1.4 – внутрибрюшинно. Особям серии 2.3 вводился 4% раствор артикаина гидрохлорида субмандибулярно, серии 2.4 – внутрибрюшинно. Данные серии сравнивались между собой.

Терапевтические дозы МА рассчитывались на единицу массы тела животного исходя из данных клинической фармакологии [9].

После выведения животных из эксперимента на каждом из этапов последнего осуществляли забор паренхиматозных органов на патоморфологическое исследование с целью выявления наиболее чувствительных к токсическому действию органов и систем организма, а также определения степени их повреждения.

Забранный патоморфологический материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили по стандартной схеме через спирты восходящей концентрации и заключали в гистомикс. Изготовленные серийные гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином с последующим заключением в балзам. Гистологические препараты были исследованы при помощи светового микроскопа «Leica DM 2500» при увеличении $\times 200$, $\times 400$. Для определения количественных характеристик полученных морфологических данных и их статистической оценки было проведено морфометрическое исследование по стандартной методике серийных срезов. Было исследовано каждое пятое поле зрения каждого пятого среза каждого пятого стекла в каждой серии экспериментального исследования [10].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 10.0», использовались непараметрические методы: четырехпольные таблицы, коэффициент Фишера, хи-квадрат (χ^2). Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [11].

Результаты

К проявлениям хронической токсической реакции, связанной с частым повторным введением МА из группы амидов, относили такие морфологические изменения, как очаги некроза гепатоцитов, которые были разделены на мелкие – 1-4 клетки и 4-6 клеток; средние – 6-8 и 8-12 клеток и крупные – 12 клеток и более [12]. Все очаги некроза сопровождалась перифокальной воспалительной инфильтрацией, представленной в основном лимфоцитами, единичными эозинофилами и нейтрофилами. Воспалительная инфильтрация портальных трактов была представлена в основном лимфоцитами. Отмечался перипортальный холестаз, в некоторых срезах – центрлобулярный холестаз; лимфоцитарный васкулит вокруг центральных вен (рис. 1, 2).

Также при морфологическом исследовании определялся клеточный полиморфизм (рис. 3), фиброз. К явлениям клеточного полиморфизма относили: разные размеры гепатоцитов, разные размеры ядер гепатоцитов, клеточный анизоцитоз и анизонуклеоз. Однако количественной оценке эти изменения не подвергались.

При сравнении серий 1.1, 1.2, 3 (введение 2% раствора лидокаина гидрохлорида) было выявлено отсутствие патологических морфологических изменений печени у особей серии 1.1 в 32,5% (13) наблюдений, в то время как при внутрибрюшинном введении у особей серии 1.2 изменения отсутствовали в 70,0% (49) наблюдений, при введении воды для инъекций (серия 3) изменения отсутствовали в 68,3% (41) наблюдений ($p=0,000$).

Морфометрически в серии 1.1 выявлено достоверно ($p=0,000$) большее число мелких и средних некрозов, наблюдались большие некрозы, чего не было выявлено в сериях 1.2 и 3, большее число воспалительных изменений в портальных трактах, чаще – холестаз. Из клеток воспалительного инфильтрата преоб-

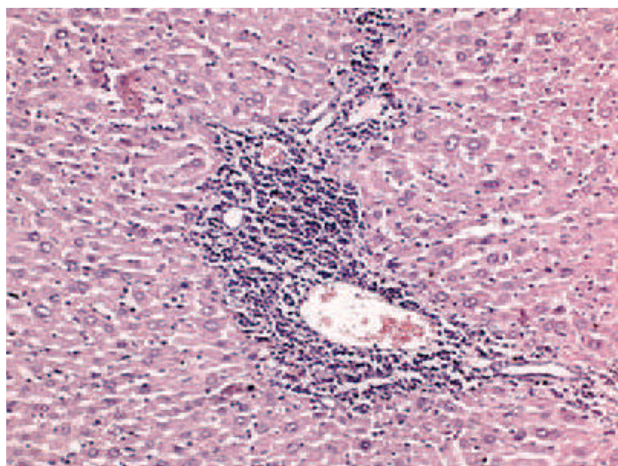


Рисунок 1 – Инфильтрация перипортального тракта у особей серии 1.1. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x400.

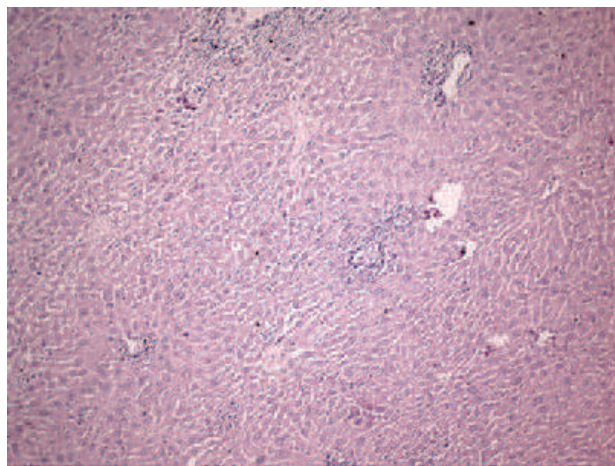


Рисунок 2 – Очаги некроза гепатоцитов у особей серии 1.1. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200.

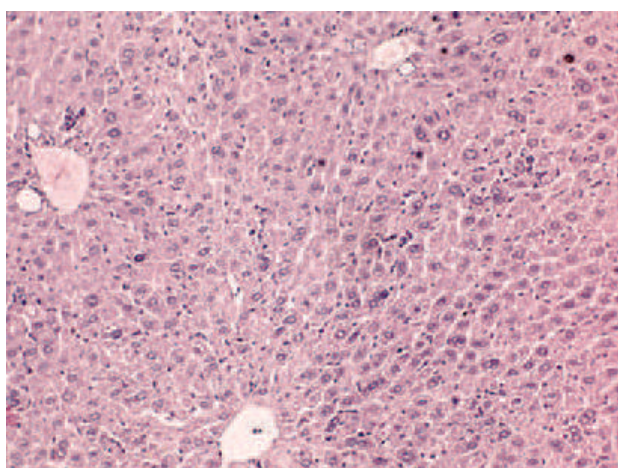


Рисунок 3 – Клеточный полиморфизм гепатоцитов у особей серии 1.1. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x400.

ладали клетки лимфоидного ряда, примесь нейтрофилов и эозинофилов была не велика. В отдельных срезах в серии 1.1 также определялся клеточный полиморфизм.

При сравнении результатов морфометрического исследования в сериях, где вводили 4% раствора артикаина гидрохлорида, было отмечено, что у особей серии 2.1 в 42,5% (34) наблюдений не регистрировались патологические морфологические изменения печени, в то время как при внутривенном введении (серия 2.2) изменения отсутствовали в 74,4% (67) наблюдений, при введении воды для инъекций (серия 3) изменения отсутствовали в 68,3% (41) наблюдений ($p=0,000$) (табл. 1).

Морфометрически в серии 2.1 выявлено

достаточно большое число мелких некрозов (при сравнении с серией 3 $p=0,000$ и $p=0,034$ – с серией 2.2), средних некрозов ($p=0,000$), наблюдались большие некрозы, чего не было выявлено в сериях 2.2 и 3, значительно более выраженные воспалительные изменения в портальных трактах ($p=0,000$) и холестаз ($p=0,020$) (табл. 2). Среди клеток воспалительного инфильтрата преобладали клетки лимфоидного ряда, нейтрофилы и эозинофилы определялись в незначительном количестве. В отдельных срезах в серии 2.1 определялся клеточный полиморфизм, белковая дистрофия гепатоцитов, скопления клеток воспалительного ряда в синусоидах. Только при введении 4% раствора артикаина гидрохлорида в область головы и шеи были выявлены явления васкулита, что может быть объяснено фармакологическими свойствами данного МА и влиянием адреналина.

На основании представленного материала можно сделать вывод, что частые повторные введения 4% раствора артикаина гидрохлорида в область головы и шеи более токсичны в сравнении с внутривенным введением и введением воды для инъекций. Выявлено статистически значимое влияние на проявления хронической токсичности области введения лекарственного средства.

При сравнении серий 1.1 и 1.3 (особям которых проводилась рефлексотерапия) при введении 2% раствора лидокаина гидрохлорида субмандибулярно у особей серии 1.1 в 32,5% (13) наблюдений не регистрировались патологические морфологические изменения печени,

в то время как у животных, которым предварительно проводилась рефлексотерапия (серия 1.3), изменения отсутствовали в 58,1% (93) наблюдений ($p=0,003$).

Морфометрически у особей серии 1.3 выявлено достоверно меньшее число мелких некрозов ($p=0,000$), средних некрозов ($p=0,000$), отсутствовали большие некрозы, было значительно менее выраженные воспалительные инфильтративные изменения в портальных трактах ($p=0,000$) и уменьшение случаев холестаза ($p=0,000$) (табл. 1).

Соответственно, все изложенные выше факты свидетельствуют о гепатопротективном эффекте рефлексотерапии.

При сравнении морфологических изменений в сериях, особям которых 2% раствор лидокаина гидрохлорида вводился внутривенно (серии 1.2, 1.4), было выявлено

только достоверное снижение числа мелких некрозов.

При сравнении морфологических изменений в сериях, особям которых вводился 4% раствора артикаина гидрохлорида, было выявлено, что у особей серии 2.1 в 42,5% (34) наблюдений патологических морфологических изменений печени не констатировали, в то время как у особей, которым предварительно проводилась электронейростимуляция (серия 2.3), изменения отсутствовали в 74,4% (67) наблюдений ($p=0,000$).

Морфометрически в серии 2.3 выявлено достоверно меньшее число мелких некрозов ($p=0,000$), средних некрозов ($p=0,000$), отсутствовали большие некрозы, было выявлено значительно менее выраженные воспалительные инфильтративные изменения в портальных трактах ($p=0,000$) и меньшее число явля-

Таблица 1 – Данные сравнительной морфометрической оценки препаратов серий 1.1, 1.2, 1.3, 3

Вид патологии	Серия 1.1	Серия 1.2	Серия 1.3	Серия 3
Нет изменений	32,5% (93)	70,0% (49)	58,1% (49)	68,3% (41)
Некроз 1-4 клеток	102,5% (66)	27,1% (19)	41,3% (66)	21,7% (13)
Некроз 4-6 клеток	0,0% (0)	2,9% (2)	5,0% (8)	6,7% (4)
Некроз 6-8 клеток	12,5% (5)	0,0% (0)	1,9% (3)	1,7% (1)
Некроз 8-12 клеток	2,5% (1)	1,4% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
Некроз 12-20 клеток	2,5% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
Инфильтрация портальных трактов	60,0% (24)	12,9% (9)	17,5% (28)	11,7% (7)
Холестаз	57,5% (23)	2,9% (2)	3,1% (5)	10,0% (6)
Васкулит	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Примечание: % высчитывался от исходного числа полей зрения; более 100% означает, что в одном поле зрения определяли более одного некроза.

Таблица 2 – Данные сравнительной морфометрической оценки препаратов серий 2.1, 2.2, 2.3, 3

Вид патологии	Серия 2.1	Серия 2.2	Серия 2.3	Серия 3
Нет изменений	42,5% (34)	62,5% (25)	74,4% (67)	68,3% (41)
Некроз 1-4 клеток	43,8% (35)	45,0% (18)	24,4% (22)	21,7% (13)
Некроз 4-6 клеток	28,3% (19)	2,5% (1)	13,3% (12)	6,7% (4)
Некроз 6-8 клеток	16,3% (13)	5,0% (2)	2,2% (2)	1,7% (1)
Некроз 8-12 клеток	18,8% (15)	0,0% (0)	1,1% (1)	0,0% (0)
Некроз 12-20 клеток	6,3% (5)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
Инфильтрация портальных трактов	58,8% (47)	15,0% (6)	17,8% (16)	11,7% (7)
Холестаз	28,8% (23)	10,0% (4)	4,4% (4)	10,0% (6)
Васкулит	8,8% (7)	0,0% (0)	1,1% (1)	0,0% (0)

Примечание: % высчитывался от исходного числа полей зрения; более 100% означает, что в одном поле зрения определяли более одного некроза.

ний холестаза ($p=0,00$). Перечисленные факты также указывают на гепатопротективный эффект рефлексотерапии (табл. 2).

При сравнительной оценке морфологических изменений у особей серий 2.2 и 2.4 было выявлено только достоверно значимое снижение числа мелких некрозов.

Обсуждение

Согласно данным специальной литературы клинко-морфологическими вариантами лекарственных гепатопатий являются: некроз гепатоцитов III зоны ацинуса; некроз гепатоцитов I зоны ацинуса; митохондриальная цитопатия; лекарственно-индуцированный фиброз печени; лекарственный стеатогепатит; острый и хронический лекарственные гепатиты; поражение печени по типу реакции гиперчувствительности; лекарственный канальцевый, паренхиматозно-канальцевый и внутрипротоковый холестаз; лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит; лекарственно-индуцированный билиарный сладж; поражение сосудов печени (расширение синусоидов, пелиоз, веноокклюзионная болезнь, обструкция воротной и печеночной вен), лекарственно-индуцированные опухоли печени [13, 14, 15]. Это дает основание полагать, что полученные в результате проведенного исследования данные могут быть отнесены к лекарственно индуцированной патологии печени.

Заключение

Частые повторные введения местных анестетиков группы амидов в область головы и шеи более токсичны по сравнению с внутрибрюшинным введением, что подтверждается морфометрически выявленными статистически значимыми различиями ($p>0,05$). При введении МА в область головы и шеи рефлексотерапия оказывает достоверно более значимый гепатопротективный эффект, чем при внутрибрюшинном введении.

Литература

1. Корячкин, В. А. Нейроаксиальные блокады / В. А. Корячкин. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2013. – 542 с.
2. Системная токсичность местных анестетиков при регионарной анестезии / В. А. Корячкин [и др.] // Регионар. анестезия и лечение острой боли. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 45-50.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хибриева. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
4. Фесенко, В. С. Интоксикация местными анестетиками: старая опасность, современные мифы, новые препараты и «серебряная пуля» / В. С. Фесенко // Медицина неотлож. состояний. – 2008. – № 4. – С. 131-138.
5. Еремина, Е. Ю. Лекарственные поражения печени / Е. Ю. Еремина // Практ. медицина. Гастроэнтерология. – 2014. – № 1. – С. 23-33.
6. Чучула, Н. В. Местная анестезия у стоматологических пациентов группы риска / Н. В. Чучула, Е. Н. Чучула // Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна. Сер. Медицина. – 2012. – № 24. – С. 99-104.
7. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов // Здравоохранение. – 2001. – № 4. – С. 40-41.
8. Guide for the care and Use of Laboratory Animals / Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies. – Washington : National Academy Press, 1996. – 246 p.
9. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / ред.: Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачев. – М. : Профиль, 2010. – 358 с.
10. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
12. Курс лекций по патологической анатомии : част. курс / под ред. М. А. Пальцева. – М., 2003. – 753 с.
13. Лекарственно-индуцированное поражение печени. Диагностика и лечение / А. В. Ковтун [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
14. Prediction of Drug-Induced Liver Injury in HepG2 Cells Cultured with Human Liver Microsomes / J. M. Choi [et al.] // Chem. Res. Toxicol. – 2015 May. – Vol. 28, N 5. – P. 872-885.
15. Drug-induced Liver Injury with HHV-6 Reactivation / M. Fujita [et al.] // Intern. Med. – 2015. – Vol. 54, N 10. – P. 1219-1222.

Поступила 17.06.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Koryachkin VA. Neuroaxial blockades. Saint Petersburg, RF: ELBI-SPb; 2013. 542 p. (In Russ.)
2. Koryachkin VA, Geraskov EV, Kazarin VS, Liskov MA, Mokhanna M, Maltsev MP, i dr. Systemic toxicity of local anesthetics at a regional anesthesia. Regionar Anesteziia i Lechenie Ostroi Boli. 2015;9(3):45-50. (In Russ.)
3. Khibriev RU, red. Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances. Moscow, RF: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.)
4. Fesenko VS. Intoxication local anesthetics: old danger, current myths, new drugs and «a silver bullet». Meditsina Neotlozh Sostoianii. 2008;(4):131-8. (In Russ.)
5. Eremina EYu. Drug-induced injury of a liver. Prakt Meditsina Gastroenterologii. 2014;(1):23-33. (In Russ.)
6. Chuchula NV, Chuchula EN. Local anesthesia in stomatologic patients of risk group. Visnik KhNU im VN Karazina Ser Meditsina. 2012;(24):99-104. (In Russ.)
7. Denisov SD. Demands to a scientific experiment with the use of animals. Zdravookhranenie. 2001;(4):40-1. (In Russ.)
8. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies. Guide for the care and Use of Laboratory Animals. Washington: National Academy Press; 1996. 246 p.
9. Karkishchenko NN, Grachev SV, red. The guideline on laboratory animals application and alternative models in biomedical technologies. Moscow, RF: Profil'; 2010. 358 p. (In Russ.)
10. Avtandilov GG. Medical morphometry: rukovodstvo. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 384 p. (In Russ.)
11. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Use of a package of application programs of STATISTICA. Moscow, RF: Media Sfera; 2002. 312 p. (In Russ.)
12. Paltsev MA, red. A course of lectures on pathological anatomy: chast kurs. Moscow, RF; 2003. 753 p. (In Russ.)
13. Kovtun AV, Yakovenko AV, Ivanov AN, Obukhovskiy BI, Soluyanov IP, Krasnolobova LP, i dr. Drug-induced liver damage. Diagnosis and treatment. Diagnostika i lechenie. Lechashchii Vrach. 2011;(2):16-20. (In Russ.)
14. Choi JM, Oh SJ, Lee JY, Jeon JS, Ryu CS, Kim YM, et al. Prediction of Drug-Induced Liver Injury in HepG2 Cells Cultured with Human Liver Microsomes. Chem Res Toxicol. 2015 May;28(5):872-85. doi: 10.1021/tx500504n
15. Fujita M, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, et al. Drug-induced Liver Injury with HHV-6 Reactivation. Intern Med. 2015;54(10):1219-22. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4329

Submitted 17.06.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Максимович Е.В. – ассистент кафедры хирургической стоматологии, Белорусский государственный медицинский университет;

Походенько-Чудакова И.О. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Maksimovich E. V. – teacher of the Chair of Surgical Dentistry, Belarusian State Medical University;

Pokhodenko-Chudakova I.O. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Surgical Dentistry, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии. E-mail: ip-c@yandex.ru – Походенько-Чудакова Ирина Олеговна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210116, Minsk, 83 Dzerzhinsky ave., Belarusian State Medical University, Chair of Surgical Dentistry. E-mail: ip-c@yandex.ru – Pokhodenko-Chudakova Irina O.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КСЕНОПЕРИКАРДА ДЛЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

ЩАСТНЫЙ А.Т.*, САВЧУК М.М.*, КУГАЕВ М.И.*, СЯТКОВСКИЙ А.Р.***, САЛМИН И.М.**

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск, Республика Беларусь

**Витебская областная клиническая больница, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 98-102.

THE USE OF XENOPERICARDIUM FOR THE PORTAL VEIN REPLACEMENT

SHCHASTNY A.T.*, SAUCHUK M.M.*, KUGAEV M.I.*, SYATKOVSKY A.R.***, SALMIN I.M.**

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

**Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):98-102.

Резюме.

Как известно, повреждение воротной или верхнебрыжеечной вены в процессе процедуры резекции поджелудочной железы является большой проблемой для хирурга. В данной ситуации наиболее оптимальным вариантом считается наложение анастомоза конец – в –конец. В противном случае, если дефект большой, приходится прибегать к резекции вены и различным вариантам ее протезирования. В настоящее время предложено много вариантов протезирования с использованием как синтетических, так и аутологических протезов. В данной статье мы хотим описать наш успешный опыт протезирования воротной вены свиным перикардом, выполненного в отделении хирургической гепатологии Витебской областной клинической больницы.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, повреждение воротной вены, протезирование воротной вены, свиной перикард.

Abstract.

The damage of the portal or superior mesenteric vein during pancreatic resection procedure is known to be a big problem for a surgeon. In this situation, applying the end-to-end anastomosis is the best option. Otherwise, if the defect is large, the vein needs to be resected and various options of its replacement are required. Currently many variants of replacement are proposed using both synthetic and autologous prostheses. In this article we would like to describe our successful experience of replacing the portal vein using the porcine pericardium, made in the surgical hepatology department of Vitebsk regional clinical hospital.

Key words: pancreatoduodenal resection, portal vein damage, portal vein replacement, porcine pericardium.

В отделение хирургической гепатологии Витебской областной клинической больницы госпитализирован пациент С., 1974 года рождения, с жалобами на желтуху, ахоличный стул, мочу темного цвета. Со слов пациента, желтуха появилась около 2 месяцев назад и постоянно нарастала. При этом пациент не отмечал каких-либо болевых проявлений. По мере нарастания желтухи, спустя около 1,5 месяца,

пациент обратился в поликлинику по месту жительства, откуда был направлен на госпитализацию в районную больницу. В процессе обследования у пациента обнаружено образование поджелудочной железы. В связи с этим пациент был направлен в онкологический диспансер для уточнения диагноза. В процессе дообследования в онкологическом диспансере данных о наличии злокачественного ново-

образования не выявлено, пациент направлен для дальнейшего лечения в отделение хирургической гепатологии с диагнозом: хронический псевдотуморозный панкреатит, механическая желтуха.

При поступлении, объективно, кожные покровы, склеры иктеричные. На момент госпитализации уровень общего билирубина составлял 270 мкмоль/л (прямой – 250 мкмоль/л), щелочная фосфатаза – 1000 Ел, АЛТ – 247 Ел, АСТ – 121 Ел, амилаза крови – 137 Ел (норма до 65 Ел), обращала на себя внимание умеренная анемия (Hb – 109 г/л). Остальные лабораторные показатели находились в пределах нормы.

По данным ультразвукового исследования определялось расширение вне-и внутривнутрипеченочных желчных протоков, просвет холедоха составлял 21 мм. Поджелудочная железа увеличена за счет головки, размеры 40\22\24 мм. Контуры железы нечеткие, бугристые. Вирсунгов проток расширен до 14 мм. В паренхиме железы определялись конкрементоподобные участки, в головке – кисты до 24 мм. Компьютерная томография показала аналогичные результаты.

В процессе фиброгастродуоденоскопии выявлена деформация пилоробульбарной зоны и объемное образование в области большого дуоденального сосочка. Остальные данные инструментальных исследований без особенностей.

На основании полученных данных выставлен следующий клинический диагноз: хронический псевдотуморозный панкреатит. Кальциноз поджелудочной железы. Вирсунгиальная и билиарная гипертензия. Опухоль поджелудочной железы?

Учитывая высокий риск оперативного вмешательства ввиду высоких показателей билирубина, решено выполнить чрезкожную чрезпеченочную холангиостомию под ультразвуковым контролем.

Спустя неделю уровень билирубинемии снизился до 55 мкмоль/л, в связи с этим были выставлены показания к оперативному вмешательству.

Интраоперационно: в брюшной полости незначительное количество соломенно-желтого выпота. Печень без очаговых образований. Холедох расширен до 22 мм, выраженные венозные коллатерали в области

панкреатобилиарной зоны. Головка поджелудочной железы увеличена до 4 см. Железа бугристая, плотная на ощупь с явлениями парапанкреатита. Выполнена холецистэктомия, лимфодиссекция по ходу гепатодуоденальной связки, печеночной артерии до чревного ствола. При экспресс-гистологии обнаружены признаки злокачественного роста. Учитывая полученные данные, решено выполнить панкреатодуоденальную резекцию. В процессе выполнения ПДР при туннелировании под перешейком поджелудочной железы, ввиду выраженного перипроцесса, произошла перфорация воротной вены. Развилось массивное кровотечение. Выделена воротная вена с дефектом и дистальная часть верхнебрыжечной вены, наложены сосудистые зажимы. Произведено удаление панкреатодуоденального комплекса. При ревизии воротной вены выявлен дефект 2×0,8 см, превышающий 20% диаметра и распространяющийся на селезеночную вену. Ушить дефект вены не представлялось возможным. Закрытие вышеуказанного дефекта заплатой привело к деформации и сужению вены и, как следствие, к появлению отека тонкого кишечника. В этой связи решено выполнить протезирование воротной вены с использованием свиного перикарда фирмы «VASCUTECH».

Сформирован сосудистый протез путем сшивания краев перикарда. Воротная вена резецирована в границах дефекта, селезеночная вена перевязана. Произведена имплантация сформированного протеза, запущен кровоток (рис. 1).

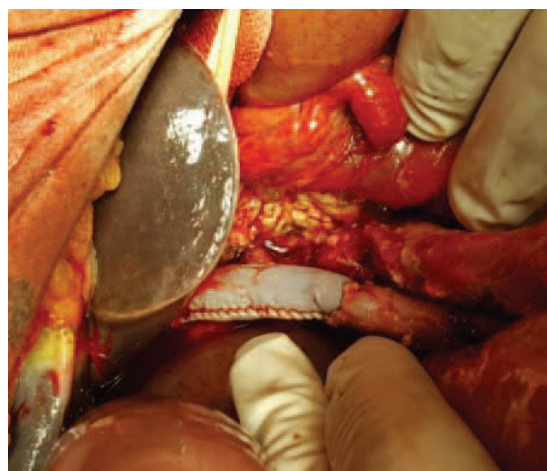


Рисунок 1 – Общий вид воротной вены после протезирования.

Кровоток, наполнение воротной вены признаны удовлетворительными. Учитывая наличие отека кишечника, анастомозы не выполнялись. Произведено наружное дренирование желчного, панкреатического протоков, дренирование брюшной полости. Рана ушита кожными швами.

Спустя сутки пациент повторно взят в операционную для ревизии и решения вопроса о выполнении анастомозов. В процессе ревизии установлено, что протез воротной вены функционирует удовлетворительно, отек кишечника купировался. Учитывая полученные данные, сформированы панкреатоеюноанастомоз, гепатикоеюноанастомоз на Ру-петле, гастроэнтероанастомоз. Операция закончена дренированием брюшной полости и послойным ушиванием раны.

Послеоперационный период протекал гладко, отмечалось транзитное повышение трансаминаз, которые пришли к нормальному значению в течение 4 суток.

Пациент выписан из отделения в удовлетворительном состоянии на 23 сутки после операции.

Дискуссия

Несмотря на то, что панкреатодуоденальная резекция используется уже около 100 лет, она по-прежнему является операцией, сопровождающейся высоким риском для пациента. Однако совершенствование хирургической техники привело к снижению летальности с более чем 20% в 70-е годы 20 века до менее чем 3% в настоящее время. Это связано не только с успешным лечением послеоперационных осложнений, но и, без сомнения, с уменьшением интраоперационной осложнений и кровопотери [1].

Одной из основных причин интраоперационной кровопотери является массивное кровотечение из воротной вены и ее ветвей. Как известно, кровотечение влечет за собой ряд определенных проблем, таких как необходимость переливания крови и ее компонентов, что само по себе несет риск передачи инфекций, повреждения почек, легких и т.д. Все это в сочетании с длительностью оперативного вмешательства приводит к увеличению 30-дневной послеоперационной летальности.

Конечно же, ни один из практикующих

хирургов, несмотря на опыт и количество выполненных типовых оперативных вмешательств, не застрахован от развития интраоперационных осложнений, в частности развития массивного кровотечения. В данной ситуации только хладнокровные, четкие действия позволяют свести кровопотерю к минимуму. В нашем случае, когда развилось массивное кровотечение из поврежденной воротной вены, слаженная работа операционной бригады и правильно принятое решение позволило справиться с кровотечением и спасти жизнь пациенту, при этом избежав послеоперационных осложнений.

По данным литературы, в настоящее время используются различные виды реконструкций воротной вены. Fleming et al. сообщают об успешном использовании поверхностной бедренной вены для реконструкции воротной и верхнебрыжеечной вен. Это безопасный и эффективный способ, однако он сопряжен с трудоемкой работой, связанной с забором графта и его подготовкой к протезированию, что в экстренной ситуации приводит к увеличению времени ишемии. Также в небольшом проценте случаев существует риск развития отека нижней конечности [2] (рис. 2).

Suzuki et al. сообщают об успешном использовании для портально-мезентериальной и реконструкции воротной вены графта, полученного из левой почечной вены (рис. 3). Суть метода заключается в выделении и мобилизации левой почечной вены, резекции ее участка

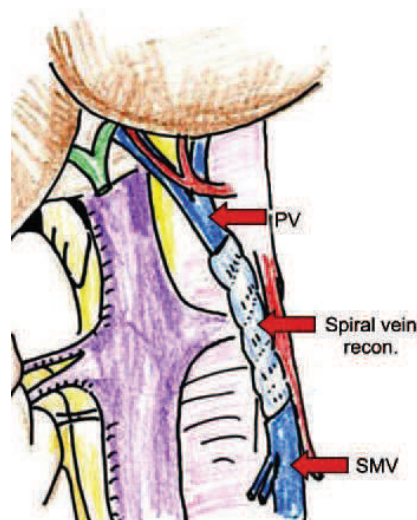


Рисунок 2 – Протезирование воротной вены большой подкожной вены бедра.

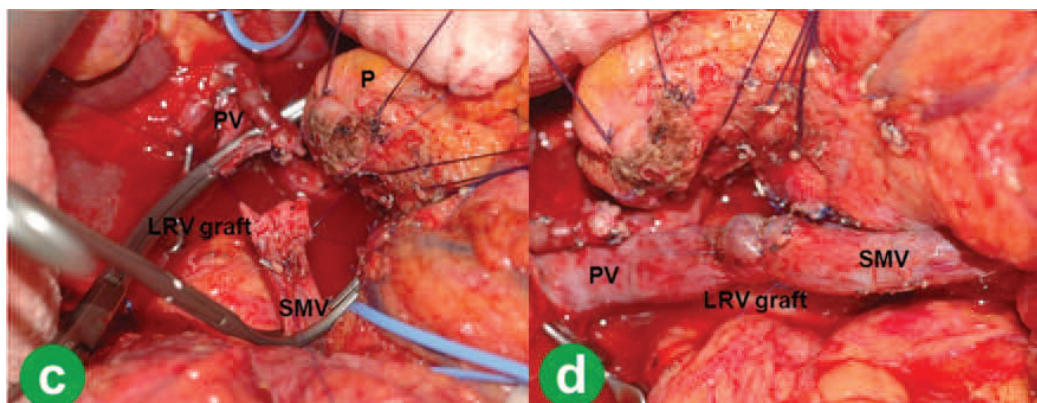


Рисунок 3 – Протезирование воротной вены с использованием левой почечной вены.

и формирования первичного анастомоза между концами резецированной вены. По данным авторов данный метод является безопасным и не влияет на состояние почечной функции, однако требует определенных навыков в области сосудистой хирургии [3].

Еще одним простым и эффективным методом реконструкции является использование подвздошной вены, забранной от донора со смертью мозга в процессе процедуры мультиорганного забора. Данный графт может храниться длительное время в консервирующем растворе в холодильнике и готов к использованию в любое время.

В настоящее время имеются единичные сообщения об использовании ксеноперикарда для протезирования воротной вены. В основном его применение связано с использованием в качестве заплат в кардиохирургии, реваскуляризации артерий. Использование свиного перикарда характеризуется простотой применения, недорогой стоимостью, доступностью. Данный материал выпускается в готовом виде, обладает отличной биосовместимостью, низкой частотой инфекционных осложнений [4, 5].

Заключение

Таким образом, использование ксеноперикарда для реконструкции поврежденной в

процессе оперативного вмешательства воротной вены и портально-мезентериальной конfluence является эффективным, доступным и безопасным методом, позволяющим в экстренной ситуации максимально быстро выполнить сосудистую реконструкцию, минимизировав кровопотерю и длительность ишемии. Учитывая положительный опыт, данный метод протезирования требует дальнейшего изучения, в том числе с оценкой отдаленных результатов.

Литература

1. The view from 10,000 procedures: technical tips and wisdom from master pancreatic surgeons to avoid hemorrhage during pancreaticoduodenectomy / C. G. Ball [et al.] // BMC Surg. – 2015 Nov. – Vol. 15. – P. 122.
2. Reconstruction of portal vein and superior mesenteric vein after extensive resection for pancreatic cancer / S. M. Kim [et al.] // J. Korean. Surg. Soc. – 2013 Jun. – Vol. 84, N 6. – P. 346–352.
3. Potential Use of Left Renal Vein Graft in Pancreaticoduodenectomy Combined with Long Segmental Resection of the Superior Mesenteric-Splenic-Portal Vein Confluence / Sung Hoon Choi [et al.] // JOP. J. Pancreas (Online). – 2011 May. – Vol. 12, N 3. – P. 234–240.
4. Ten-year comparative analysis of bovine pericardium and autogenous vein for patch angioplasty in patients undergoing carotid endarterectomy / J. H. Kim [et al.] // Ann. Vasc. Surg. – 2012 Apr. – Vol. 26, N 3. – P. 353–358.
5. Ladowski, J. M. Retrospective analysis of bovine pericardium (Vascu-Guard) for patch closure in carotid endarterectomies / J. M. Ladowski, J. S. Ladowski // Ann. Vasc. Surg. – 2011 Jul. – Vol. 25, N 5. – P. 646–650.

Поступила 22.09.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Ball CG, Dixon E, Vollmer CM, Howard TJ. The view from 10,000 procedures: technical tips and wisdom

from master pancreatic surgeons to avoid hemorrhage during pancreaticoduodenectomy. BMC Surg. 2015 Nov;15:122. doi: 10.1186/s12893-015-0109-y

2. Kim SM, Min SK, Park D, Min SI, Jang JY, Kim

- SW, et al. Reconstruction of portal vein and superior mesenteric vein after extensive resection for pancreatic cancer. J Korean Surg Soc. 2013 Jun;84(6):346-52. doi: 10.4174/jkss.2013.84.6.346
3. Sung Hoon Choi, Ho Kyoung Hwang, Chang Moo Kang, Woo Jung Lee. Potential Use of Left Renal Vein Graft in Pancreaticoduodenectomy Combined with Long Segmental Resection of the Superior Mesenteric-Splenic-Portal Vein Confluence. JOP J Pancreas (Online) 2011 May;12(3):234-40.
4. Kim JH, Cho YP, Kwon TW, Kim H, Kim GE. Ten-year comparative analysis of bovine pericardium and autogenous vein for patch angioplasty in patients undergoing carotid endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2012 Apr;26(3):353-8. doi: 10.1016/j.avsg.2011.10.014
5. Ladowski JM, Ladowski JS. Retrospective analysis of bovine pericardium (Vascu-Guard) for patch closure in carotid endarterectomies. Ann Vasc Surg. 2011 Jul;25(5):646-50. doi: 10.1016/j.avsg.2010.11.008

Submitted 22.09.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор, ректор, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Савчук М.М. – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кугаев М.И. – к.м.н., ассистент кафедры хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Сятковский А.Р. – заведующий отделением хирургической гепатологии и трансплантации, Витебская областная клиническая больница;

Салмин И.М. – врач-хирург отделения хирургической гепатологии и трансплантации, Витебская областная клиническая больница».

Information about authors:

Shchastny A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor, rector, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Sauchuk M.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kugaev M.I. – Candidate of Medical Sciences, teacher of the Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Syatkovsky A.R. – head of department of surgical hepatology & transplantation, Vitebsk Regional Clinical Hospital;

Salmin I.M. – surgeon of the department of surgical hepatology & transplantation, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра хирургии ФПК и ПК. E-mail: max.sauchuk@gmail.com – Савчук Максим Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: max.sauchuk@gmail.com – Sauchuk Maksim M.

© КОЗИН В.М., КОЗИНА Ю.В., РАМИ ДЖАБЕР, ЖАКОВА Е.Л., САЛАРЕВ В.В., 2016

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.5.103>

СЛУЧАЙ ЛОКАЛЬНОЙ ВРОЖДЕННОЙ ТЕЛЕАНГИЭКТАТИЧЕСКОЙ МРАМОРНОЙ КОЖИ

КОЗИН В.М.*, КОЗИНА Ю.В.*, РАМИ ДЖАБЕР*, ЖАКОВА Е.Л.***, САЛАРЕВ В.В.***

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск, Республика Беларусь

**Витебский областной детский клинический центр, г.Витебск, Республика Беларусь

***Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 103-108.

THE CASE OF THE LOCAL CUTIS MARMORATA TELEANGIECTATICA CONGENITA

KOZIN V.M.*, KOZINA Y.V.*, JABER RAMI*, ZHAKOVA E.L.**, SALAREV V.V.***

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

**Vitebsk Regional Children's Clinical Centre, Vitebsk, Republic of Belarus

***Vitebsk Regional Clinical Centre of Dermatovenereology & Cosmetology, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):103-108.

Резюме.

Приводится описание случая локальной врожденной телеангиэктатической мраморной кожи (cutis marmorata teleangiectatica congenita) на левой нижней конечности у новорожденной девочки, родившейся после проведения преждевременных третьих родов в 36 недель, в связи с развившейся водянкой беременных. При общем удовлетворительном состоянии новорожденной кожные изменения со стороны левой нижней конечности сопровождались ливедо различного диаметра, участками застойной эритемы, атрофии без признаков рубцевания внутри отдельных сетчатых очагов и некоторой гипотрофией мягких тканей бедра пораженной сосудистым невусом конечности. Длина левой нижней конечности не отличалась от правой.

Осмотр левой нижней конечности ребенка с флебэктазиями при комнатной температуре вызывал появление более четкого красно-цианотичного мраморного рисунка и отчетливо видимое погружение некоторых крупных инъецированных сосудов в кожу на 2-3 мм. У новорожденной девочки выявлено открытое овальное окно, открытый артериальный проток, дополнительная хорда левого желудочка. Со стороны головного мозга, его сосудистой системы, костей черепа, органа зрения, нервов, органов брюшной полости, костно-суставной системы патологии не обнаружено.

Новорожденной девочке показано динамическое наблюдение у специалистов-педиатров различного профиля (кардиолог, невропатолог, ортопед, окулист, дерматолог и др.).

Данный случай описан в связи со спорадической встречаемостью врожденной телеангиэктатической мраморной кожи в клинической практике.

Ключевые слова: врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа, нижняя конечность, клинический случай.

Abstract.

The description of the case of the local cutis marmorata teleangiectatica congenita on the left lower limb in a newborn girl who was born after the third premature delivery at 36 weeks, due to the combination of dropsy with pregnancy, is given.

The skin changes on the side of the left lower limb were accompanied by livedo of different diameter, sites of congestive erythema, atrophy without any signs of scarring within separate reticulated foci and hypotrophy of hip soft tissues of the affected by vascular nevus extremity, general condition of the newborn being satisfactory. Left

lower limb length did not differ from that of the right extremity.

The examination of the child's left lower limb with phlebotases at room temperature caused the appearance of a distinct red-cyanotic marble figure and clearly visible immersion of some major injected blood vessels into the skin by 2-3 mm.

The foramen ovale, patent ductus arteriosus, an additional chord of the left ventricle were revealed in the newborn girl. No pathologies of the brain, its vascular system, bones of the skull, the organ of vision, nerves, abdominal organs, osteoarticular system were detected.

The dynamic monitoring of specialists-pediatricians of different types (cardiologist, neurologist, orthopedist, ophthalmologist, dermatologist, etc.) was recommended to the newborn girl.

This case was described in connection with the sporadic occurrence of cutis marmorata teleangiectatica congenita in clinical practice.

Key words: cutis marmorata teleangiectatica congenita, lower limb, clinical case.

Врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа (ВТМК), синоним Cutis marmorata telangiectatica congenita (СМТС), флебэктазия, сосудистый сетчатый невус, ретикулярное пятнистое поражение кожи более интенсивное и стойкое, чем мраморная кожа. ВТМК (СМТС) может приводить к изъязвлению кожи и образованию рубцов. Патогенез СМТС остается неясным, и причины могут быть многофакторными, в частности, наблюдались сочетания с асцитом плода и повышением материнского бетахорионического гонадотропина человека. Возможны тератогенные причины и аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью [2].

ВТМК/СМТС описывается в сочетании с другими синдромами (например, синдром Клиппеля-Треноне), может носить локализованный и распространенный характер; синдром встречается у новорожденных обоего пола.

Предполагается, что подобные синдромы входят в группу сосудистых заболеваний, связанных с пороками развития мезодермальной системы во время развития эмбриона и связаны с развитием асимметрии тела (гиперили гипотрофия пораженных конечностей), других сосудистых мальформаций; иногда при ВТМК встречаются эпилепсия, гидроцефалия, глаукома, аномалии сердца, мочеполовой системы [3].

ВТМК/СМТС – редкое заболевание кожи, которое встречается спорадически; описано более трехсот случаев подобного сосудистого сетчатого невуса. Мраморный сосудистый рисунок бледнеет на первом году жизни ребенка, однако обычно не исчезает. В области участков атрофии кожи могут развиваться изъязвления и рубцовые изменения.

Состояние кожи улучшается обычно в первые 2 года жизни.

Для клинической диагностики ВТМК/СМТС Kienast и Hoeger в 2009 г. предложили определенные критерии [3]:

– Главные критерии: врожденная мраморная эритема, которая не исчезает при трении и нагревании и не имеет венозных эктазий.

– Второстепенные критерии: телеангиэктазии, изъязвления, атрофия в пределах очагов, легкое побледнение в течение первых лет, возможно возникновение пламенеющего невуса или монгольского пятна (на другом участке).

Гистопатология. Во всех слоях дермы и подкожной клетчатки обнаруживаются дилатированные капилляры и венулы.

Лечение проводится в случаях, связанных с сопутствующими ВТМК/СМТС аномалиями (глаукома, гипоспадия, синдактилия, поликистоз почек, пороки сердца, асимметрия конечностей и др.).

Если сосудистый рисунок становится более выраженным, не исчезает после согревания и не уменьшается по мере роста ребенка, проводят дополнительные обследования у кардиолога и невропатолога [2].

Учитывая редкую встречаемость врожденной телеангиэктатической мраморной кожи в практике, приводим описание наблюдаемого клинического случая данного заболевания у девочки на 17-й день после рождения.

Материал и методы

В УЗ «Витебский областной детский клинический центр» 03.11.2015 г. поступил новорожденный ребенок женского пола в удовлетворительном состоянии. Оценка по шкале

АПГАР 8/8. Девочка родилась 17.10.15 г. от 4 беременности 3-х родов, сопровождающихся водянкой беременной и проведением преждевременных родов в 36 недель. Вес ребенка при рождении 2,940 кг, рост 49 см, окружность головы 33 см, а груди 32 см.

Первая беременность в 2005 г. была неразвивающейся, в 2007 г. и 2011 г. закончились нормальным родоразрешением.

Результаты и обсуждение

Состояние ребенка при поступлении удовлетворительное. Кожные покровы чистые, бледно-розовые (за исключением ливедного рисунка и участков атрофии на левой нижней конечности). Достаточно активна, костно-мышечная и суставная системы без отклонений от нормы. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 174 в минуту, нежный систолический шум. Живот мягкий, безболезненный, печень определяется на 1 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Дерматологический статус: на коже левого бедра, голени и стопы наблюдается мраморный (крупно- и среднесетчатый) поверхностный сосудистый рисунок красно-синюшного цвета с телеангиэктазиями по периферии инъецированных венозных сосудов диаметром 3-5 мм, который чередовался с участками красно-синюшной эритемы (рис. 1). В условиях нахождения левой конечности при комнатной температуре в течение 5-7 минут поверхность кожи в месте дилатированных сосудов западает, образуя ровики глубиной до 2-3 мм, которые сохранялись на период осмотра ребенка. На измененной конечности выявлялись немногочисленные участки неглубокой атрофии кожи нерубцового характера, отдельные из которых на рисунке обозначены стрелками. Окружность левого бедра в центре его средней части на 1 см меньше правого бедра, что свидетельствует о некоторой гипотрофии конечности с наличием сосудистого невуза. Длина левой конечности не отличается от правой.

На правой нижней конечности и туловище признаков мраморного ливедо не наблюдалось.

Лабораторные и инструментальные исследования.

Общий и биохимический анализы крови

представлены в таблице 1 и 2.

Со стороны общего и биохимического анализов крови, а также результатов анализов мочи патологии не выявлено.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга, костей черепа: очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено.

УЗИ головного мозга: патологических эхоструктурных изменений головного мозга, его сосудистых сплетений и сосудов не выявлено.

Осмотр окулиста, невропатолога: без особенностей.

УЗИ сердца: открытое овальное окно. Открытый артериальный проток. Дополнительная хорда левого желудочка. Персистирующая фетальная коммуникационная малая аномалия развития сердца (МАРС).

Патологических изменений рентгенологически со стороны органов грудной клетки не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: размеры долей печени не увеличены; желчный пузырь сокращен; селезенка не изменена, размеры ее не увеличены.

УЗИ тазобедренных суставов: без патологии.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с Livedo reticularis, которое является нередко физиологической реакцией у новорожденных, проявляющейся возникновением бледно-синеваых пятен на кожном покрове с равномерным сетчатым рисунком.

Возможные различные причины возникновения мраморной кожи у новорожденных и детей грудного возраста до полугода, связанные с патологическими состояниями:

- при высокой температуре тела кожа часто приобретает мраморный рисунок из-за спазма кровеносных сосудов и нарушения отдачи тепла кожей;

- гипоксия плода может оказать отрицательное влияние на развитие нервной и сосудистой систем ребенка;

- при затянувшихся родах шейка и головка плода подвергаются длительному давлению, в результате чего возможны нарушения вегетативной системы и функционирования нервов;

- снижение уровня гемоглобина в крови;

- при некоторых пороках сердца;

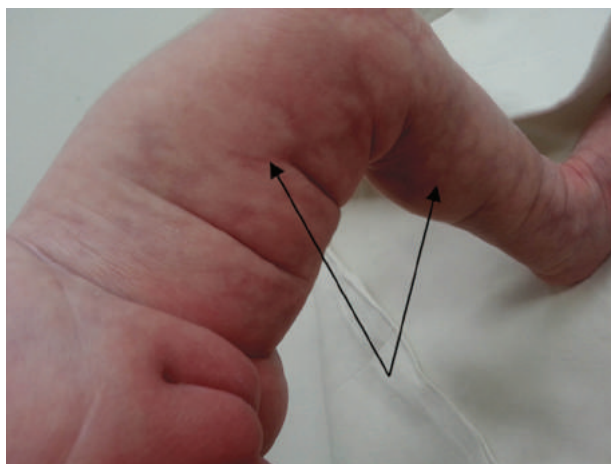


Рисунок 1 – Локальная врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа. Ретикулярный сосудистый рисунок с участками красно-синюшной эритемы и атрофии на левой нижней конечности (некоторые участки атрофии указаны стрелками).

Таблица 1 – Общий анализ крови

№	Показатель	Дата обследования	
		26.10.2015 г.	05.11.2015 г.
1	Эритроциты (RBC) 10/л	5,5х10/л	4,64х10/л
2	Гемоглобин (Hb) г/л	173 г/л	157 г/л
3	Гематокрит (HCT)	0,50	-
4	Тромбоциты (PLT) 10/л	385,0.10/л	385,0.10/л
5	Лейкоциты (WBC) 10/л	15,2.10/л	9,9.10/л
6	Эозинофилы %	3%	4%
7	Сегментоядерные %	37%	21%
8	Лимфоциты %	46%	67%
9	Моноциты %	13%	8%
10	(СОЭ) мм/час	5 мм/час	2 мм/час

– гидроцефалия, киста головного мозга и другие неврологические заболевания;
 – наличие у одного или обоих родителей вегетососудистой дистонии с наличием мраморной кожи;
 – дети, родившиеся с синдромом Дауна

или Эдвардса;
 – врожденная генерализованная флебоэктазия;
 – физиологическая мраморность кожи обычно исчезает на 6-м месяце жизни [1].
 Симптоматическое (вторичное) сетчатое

Таблица 2 – Биохимический анализ крови

№	Показатель	Результат исследования (05.11.2015 г.)
1	Мочевина	3,1 ммоль/л
2	Билирубин общий	20,7 мкмоль/л
3	Билирубин прямой	4,5 мкмоль/л
4	Билирубин не прямой	16,2 мкмоль/л
5	Глюкоза	5,0 мкмоль/л
6	Натрий	136 ммоль/л
7	Калий	5,0 ммоль/л
8	Хлориды	111 ммоль/л

ливедо сохраняется постоянно при охлаждении и согревании, процесс всегда симметричный (в отличие от тепловой эритемы), чаще всего локализуется на коже конечностей (бедро, предплечья, голени), ягодиц, реже – туловища, может возникать при различных системных заболеваниях: синдромах Рейно, Снеддона, Клиппеля-Треноне, Стерджа-Вебера, болезнях соединительной ткани, обструктивных заболеваниях сосудов, болезнях крови, дефиците факторов антигемостаза, сердечной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения, узелково-язвенных васкулитах, специфических инфекциях и других заболеваниях, приеме некоторых лекарственных средств [2, 3].

Заключение

Приведенный случай локальной врожденной телеангиэктатической мраморной кожи на левой нижней конечности при осмотре девочки на 17-й день после проведения преждевременных родов в 36 недель сопровождался крупно- и среднесетчатым ливедо, участками застойной эритемы, атрофии по ходу отдельных сосудов и внутри сетчатых очагов, некоторой гипотрофией пораженной сосудистым невусом конечности.

Спазм глубжележащих сосудов кожи при осмотре ребенка при комнатной температуре приводил к расширению поверхностных капилляров и венул, появлению четкого

красно-цианотичного мраморного рисунка и некоторому погружению крупных инъецированных сосудов в кожу.

У новорожденной девочки выявлены некоторые отклонения со стороны сердца: открытое овальное окно, открытый артериальный проток, дополнительная хорда левого желудочка (персистирующая фетальная коммуникационная малая аномалия развития сердца).

При клинко-лабораторном и инструментальном обследовании со стороны головного мозга, его сосудистой системы, костей черепа (КТ, УЗИ), органов брюшной полости, костно-суставной системы (УЗИ), органа зрения и нервной системы патологии не выявлено.

Данный клинический случай описан в связи с редкой встречаемостью подобного сосудистого невуса, локализованного на левой нижней конечности.

Литература

1. Дерматология Фицпатрика в клинической практике = Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine : пер. с англ. : [в 3 т.]. Т. 2 / К. Вольф [и др.]. – М. : Изд-во Панфилова : Бином. Лаб. Знаний, 2012. – 972 с.
2. Детская дерматология. Цветной атлас и справочник : пер. с англ. / Кей Шу-Мей Кэйн [и др.]. – М. : Изд-во Панфилова : Бином. Лаб. знаний, 2011. – 496 с.
3. Хёгер, П. Г. Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков : пер. с нем. / П. Г. Хёгер ; под ред. А. А. Кубановой. – М. : Изд-во Панфилова, 2013. – 636 с.

Поступила 19.08.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Vol'f K, Goldsmit LA, Kats, Stiven I, Dzhilkrest BA, Paller ES, Leffel' DDzh. Fizpatrick's Dermatology in General Medicine: per s angl : [v 3 t] T 2. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova: Binom. Lab Znani; 2012. 972 p. (In Russ.)
2. Kein Keyn Key Shu-Mey, Stratigos ADzh, Lio PA, Dzhonson RA. Pediatric dermatology. Color Atlas and Handbook: per s angl. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova: Binom. Lab Znani; 2011. 496 p. (In Russ.)
3. Kheger PG, Kubanova, AA, red. Pediatric dermatology. Differential diagnosis and treatment in children and adolescents: per s nem. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova; 2013. 636 p. (In Russ.)

Submitted 19.08.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Козин В.М. – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Козина Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Джабер Рами – клинический ординатор кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Жакова Е.Л. – врач отделения №11 (недоношенных детей), Витебский областной детский клинический центр;

Саларев В.В. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Витебский областной центр дерматовенерологии и косметологии.

Information about authors:

Kozin V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kozina Y.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Jaber Rami – clinical resident of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Zhakova E.L. – physician of the Department No.11 (of premature infants), Vitebsk Regional Children's Clinical Centre;

Salarev V.V. – Candidate of Medical Sciences, deputy head physician for medical affairs, Vitebsk Regional Clinical Centre of Dermatovenereology & Cosmetology.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. Тел.моб.: +375 (29) 891-84-10, e-mail: vokvd@vitebsk.by – Козин Владимир Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: vokvd@vitebsk.by – Kozin Vladimir M.

К ЮБИЛЕЮ ВАЛЕРИЯ МИХАЙЛОВИЧА СЕМЕНОВА 60 лет со дня рождения



*Consumor aliis inserviando
Светя другим, сгораю сам*

30 октября 2016 года исполняется 60 лет заведующему кафедрой инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета, известному ученому, врачу-инфекционисту, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Республики Беларусь Валерию Михайловичу Семенову.

Семенов Валерий Михайлович родился 30 октября 1956 года в г. Витебске в семье, где особую ценность представляли не только стремление к постоянному развитию, приобретению знаний, но и стремление передать их другим. Мать Валерия Михайловича, Надежда Федосеевна Демина, была великолепным человеком, заслуженным учителем БССР. Для представителей многих поколений она стала любимым первым учителем, глубокое уважение к которому сохранилось у них на многие годы. Отец, Михаил Николаевич Семенов, долгое время работал доцентом кафедры экономики, председателем профкома сотрудников Витебского технологического университета. Не случайно двое их сыновей посвятили свою жизнь науке и медицине, став докторами наук.

Путь к становлению врача и ученого для Валерия Михайловича начался еще во время учебы в математическом классе знаменитой средней школы № 31 г. Витебска. Серьезное увлечение математикой способствовало развитию логического мышления и поиску нестандартных решений поставленных задач.

В 1974 году, окончив школу с золотой медалью, Валерий Семенов поступил в Витебский государственный медицинский институт, с которым связана вся его последующая жизнь.

Уже с первого курса неординарный активный студент стал заниматься научной работой, сначала на кафедре физики, где им совместно с научным руководителем доцентом Н.М. Сакевичем был разработан портативный люксметр, представленный на ВДНХ. Затем научные интересы будущего врача стали ближе к основам будущей профессии, он продолжил занятие экспериментальной медициной в кружке на кафедре нормальной физиологии под руководством к.м.н., доцента В.И. Кузнецова.

Окончательно определить выбор специальности ему помогло общение с более опытными товарищами, когда в научную лабораторию кафедры инфекционных болезней его пригласи-

сил студент 4 курса Сергей Владимирович Жаворонок, будущий доктор наук и профессор. Здесь Валерий Семенов познакомился с удивительным человеком, настоящим ученым, профессором Константином Семеновичем Азаренком. В созданных им научных лабораториях кафедры инфекционных болезней, а затем и микробиологии, которую возглавил Константин Семенович, ежедневно велись интереснейшие исследования, царила необыкновенная научная атмосфера. В течение многих лет Валерий Михайлович работал под руководством профессора К.С. Азаренка и до сих пор говорит о своем учителе с безграничным уважением и благодарностью.



В.М.Семенов и К.С.Азаренок с кружковцами и сотрудниками кафедры микробиологии (1983 г.)



Председатель студенческого научного общества В.М.Семенов с активом СНО (1984 г.)

Активная работа в студенческие годы способствовала рекомендации молодого, подающего надежды ученого к поступлению в клиническую ординатуру при кафедре инфекционных болезней. По окончании клинической ординатуры Валерий Семенов возглавил студенческое научное общество. Многие кандидаты и доктора наук, нынешние преподаватели Витебского медицинского университета и других вузов Республики Беларусь хорошо помнят особую атмосферу студенческих научных форумов того времени, которая создавалась неутомимой творческой энергией председателя СНО Семенова Валерия Михайловича. В это же время он продолжал активный научный поиск, который завершился защитой в 1985 году кандидатской диссертации «Клиническое значение системы НВеAg-анти-НВе при вирусном гепатите В» и избранием по конкурсу на должность ассистента кафедры инфекционных болезней. В это время в вузе начинается подготовка иностранных студентов. Много времени молодой преподаватель уделяет разработке программ и совершенствованию преподавания мало знакомой для инфекционистов Беларуси тропической инфекционной патологии. Удивительная душевная теплота, доброжелательность, умение понять и поддержать притягивали к нему иностранных и отечественных студентов.

Наряду с клинической и педагогической работой он не прекращал активный научный поиск. В 1986 г. результаты его научной работы получили высокую оценку, и Валерий Михайлович стал лауреатом премии Ленинского комсомола Белоруссии в области науки и техники.

В 1990 году В.М. Семеновым защищена докторская диссертация «Краснушная инфекция (клинико-иммуно-патогенетические особенности, методы исследования)», посвященная изучению роли вируса краснухи во внутриутробной патологии и поражении различных органов и систем. Благодаря внедрению в практику предложенных им методов диагностики и профилактики краснухи удалось сохранить беременность и дать жизнь многим детям, ранее обреченным на гибель. После защиты докторской диссертации с 1991 года В.М. Семенов продолжил интенсивную работу на кафедре инфекционных болезней в должности профессора. Много времени в этот период он уделял не только научной, но и практической работе, являясь внештатным инфекционистом Витебской области.

В 1996 году Валерию Михайловичу присвоено ученое звание профессора. В 1998 году, возглавив кафедру инфекционных болезней, он приложил много усилий для того, чтобы сохранить

и значительно приумножить кадровый потенциал кафедры, сохранить огромный педагогический и научный опыт, ее богатые традиции. Под руководством профессора В.М. Семенова на кафедре проводилась и продолжается активная подготовка кандидатов и докторов наук, развитие научных и творческих связей с ведущими медицинскими вузами России, Украины, Западной Европы, Азии. Кафедра инфекционных болезней первой в вузе была удостоена звания «Кафедра года ВГМУ», и сегодня является одной из ведущих в стране.

Научный авторитет профессора В.М. Семенова широко признан среди инфекционистов Беларуси, что подтверждается избранием Валерия Михайловича в 1997 году председателем научного общества инфекционистов Республики Беларусь. С этого времени им уделяется большое внимание совершенствованию профессиональной подготовки врачей-инфекционистов республики, регулярно организовываются научные форумы с привлечением ведущих отечественных и зарубежных ученых, организована и регулярно проводится республиканская школа по инфектологии. Валерий Михайлович внес большой вклад в разработку и усовершенствование нормативно-законодательной базы по вопросам инфекционных болезней. Совместно с российскими коллегами Валерий Михайлович явился инициатором создания Международного Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням и проведения на базе Витебского государственного медицинского университета в 2008 году учредительного конгресса, который позволил собрать инфекционистов всего постсоветского пространства и возродить утраченные научные связи.

На протяжении более 15 лет он был руководителем ряда научных проектов в составе государственных научно-технических программ, результатом выполнения которых явилось установление механизмов резистентности к антибиотикам основных возбудителей кишечных инфекций, инфекций дыхательных путей, центральной нервной системы, туберкулеза, предложены новые методы дезинфекции, рациональные схемы этиотропной терапии. Им впервые сформулировано такое понятие, как «биологическая резистентность к антибиотикам», разработаны методы её оценки, созданы не имеющие аналогов тест-системы «Биолактам» и «D-лактат», организовано их промышленное производство. Тест-системы зарегистрированы и используются в лечебных учреждениях Республики Беларусь, странах СНГ и Европейского Союза, что позволяет оптимизировать антибактериальную терапию, сократить количество дорогостоящих бактериологических методов исследований, значительно повысить эффективность лечения пациентов с бактериальными инфекциями. Созданные тест-системы удостоены 1 («Биолактам») и 3 места («D-лактам») в Республиканском конкурсе инновационных проектов в 2011 и 2013 г. Не менее значимым является создание Валерием Михайловичем Семеновым ряда инновационных тест-систем на основе молекулярно-генетических методов для диагностики вирусных гепатитов, цитомегаловирусной инфекции, мононуклеоза, парвовирусной инфекции, лихорадки Эбола, рака молочной железы, лейкозов и организация их промышленного выпуска.



Профессор В.М.Семенов со студентами во время осмотра пациента (2008 г.)

Огромный педагогический опыт профессора Семенова был востребован при назначении деканом лечебного факультета Витебского государственного медицинского университета, которым он руководил в течение 9 лет (2005-2014 гг.). На посту декана он много усилий приложил к совершенствованию созданной в университете системы подготовки высококвалифицированных медицинских кадров. Среди прочих многочисленных достижений декана В.М. Семенова следует отдельно отметить его серьезный вклад в развитие международных связей, именно по его инициативе впервые студенты лечебного факультета Витебского государственного медицинского университета получили уникальную возможность пройти стажировки в Германии. Знание

человеческой психологии в сочетании с особым личным обаянием профессора В.М. Семенова помогали ему найти общий язык со студентами, чем и объясняется огромное уважение к нему со стороны как нынешних студентов, так и выпускников нашего университета.

С 2014 года Валерий Михайлович вновь руководит кафедрой инфекционных болезней.

Природный талант, целеустремленность, исключительное трудолюбие, богатая клиническая практика профессора В.М. Семенова были и остаются востребованными. Он возглавляет специализированный ученый совет по защите докторских диссертаций по специальности «инфекционные болезни, паразитология»; является Председателем научного общества инфекционистов Республики Беларусь, заместителем председателя Международного Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, членом Международного Союза за разумное использование антибиотиков (APUA), Председателем белорусского отделения APUA; членом Международной ассоциации клинических микробиологов и химиотерапевтов (IACMAC), председателем белорусского отделения Международного общества химиотерапевтов (ISC), членом ISC и Европейского общества инфекционистов и микробиологов (ESCMID), членом редакционных коллегий и советов журналов «Иммунопатология, аллергология, инфектология», «Вестник ВГМУ», «Инфектология», «Клиническая инфектология и паразитология», членом профильного НТС при Министерстве здравоохранения Республики Беларусь.

Валерий Михайлович относится к тем немногим людям, кто всю свою жизнь и творческую энергию тратит на создание чего-то полезного и нужного людям. Сделанное им за годы врачебной, научной и педагогической деятельности вызывает восхищение и огромное чувство благодарности учеников, сотрудников кафедры, врачей клиники, а также пациентов, знакомых и родных.

Известное латинское изречение «Светя другим, сгораю сам» можно по праву назвать девизом жизни профессора В.М. Семенова.

За годы работы Валерием Михайловичем подготовлено 6 докторов и 27 кандидатов медицинских наук, которые работают сегодня не только в Республике Беларусь, но и далеко за ее пределами.

Профессором В.М. Семеновым опубликовано более 600 научных и научно-методических работ, из них 8 монографий, 5 руководств по инфекционным болезням, 12 учебных пособий. Он имеет 5 патентов, 18 инструкций на метод.

За большой вклад в развитие практического здравоохранения и подготовку высококвалифицированных кадров, значительный вклад в науку Валерию Михайловичу Семенову дважды устанавливалась персональная надбавка Президента Республики Беларусь. Валерий Михайло-



Научная школа профессора В.М. Семенова (2016 г.)

вич награжден Почетными грамотами Министерства здравоохранения, Министерства образования, Государственного Комитета по науке и технологиям, Высшей аттестационной комиссии, Витебского облисполкома, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». В 2001 году был признан «Человеком года ВГМУ», в 2010 и 2014 годах «Ученым года ВГМУ». В 2015 году он по праву назван «Человеком года Витебщины» и получил звание заслуженного деятеля науки Республики Беларусь.

Студенты и врачи считают честью быть в числе учеников Валерия Михайловича. Одно только упоминание фамилии – Семенов вызывает безмерное уважение коллег, врачей-клиницистов и пациентов к этому замечательному человеку.

Все его ученики и коллеги сердечно поздравляют глубокоуважаемого Валерия Михайловича с юбилеем, желают крепкого здоровья, творческого вдохновения, талантливых учеников и покорения новых научных вершин.

Коллектив кафедры инфекционных болезней ВГМУ

К ЮБИЛЕЮ ЛЮДМИЛЫ ГЕРАСИМОВНЫ ОРЛОВОЙ

80 лет со дня рождения



Наш древний город называют культурной и творческой столицей Беларуси. И делают его таким люди, которые живут и трудятся здесь. Уже более четырех десятков лет выпускники всех факультетов нашего вуза вспоминают с благодарностью и теплотой доцента Людмилу Герасимовну Орлову. При встрече с этой удивительно энергичной и молодой женщиной вряд ли кому-нибудь придет в голову спросить ее о возрасте.

Людмила Герасимовна родилась 19 июля 1936 года. Маленькой девочкой приехала она в только что освобожденный Витебск в 1944 году и вся ее дальнейшая судьба связана с этим городом.

После школы Людмила Герасимовна поступила в 1953 году в Витебский государственный медицинский институт. После его окончания в 1959 г. работала врачом-ординатором нервного отделения Витебского областного госпиталя инвалидов Отечественной войны.

Из характеристики Орловой Л.Г. (1960 г.): «...проявила себя как дисциплинированная, инициативная и знающая свое дело врач. Требовательна к себе и подчиненным. Авторитетом среди больных и личного состава пользуется. Активно участвует в общественной жизни госпиталя и в художественной самодеятельности. Является членом МК, где возглавляет культурно-массовый сектор. Занимается в философском кружке ...».

Понятно, что человек с такой активной жизненной позицией не мог остановиться на достигнутом. Поэтому Людмила Герасимовна решила поступать в очную аспирантуру по биохимии, куда и была зачислена 20 сентября 1960 года, а уже с сентября 1961 г. принята на 0,5 ставки ассистента кафедры биохимии. В связи с окончанием аспирантуры с 1 октября 1963 года она принята на должность старшего научного сотрудника ЦНИЛ. А затем с ноября 1963 г. по 1968 г. работала ассистентом кафедры биохимии.

Все эти годы Людмила Герасимовна постоянно повышала свою педагогическую и научную квалификацию. 18 декабря 1965 г. защитила кандидатскую диссертацию (г. Москва) на тему «Изучение действия глутатиона на некоторые биохимические показатели крови при атеросклерозе». В апреле 1969 года получила ученое звание доцента. С 1971 по 1981 гг. Людмила Герасимовна неоднократно обучалась на курсах повышения квалификации преподавателей в таких знаменитых на всю страну институтах, как 1-й Московский медицинский институт им. Сеченова, 2-й Московский медицинский институт им. Пирогова, Московский центральный институт усовершенствования врачей и др.

В должности доцента Людмила Герасимовна работала на кафедре биологической химии до 1977 г. После этого была избрана по конкурсу на должность заведующей кафедрой биохимии и продолжала работать по 1982 год. С 1982 г. и по настоящее время работает доцентом кафедры общей и клинической биохимии.

Людмила Герасимовна опытный педагог на кафедре общей и клинической биохимии, нет сотрудника кафедры, который не был бы ее учеником.

Людмила Герасимовна активно занимается научной работой, она является автором более 100 научных трудов. Только за 2009-2014 гг. ею опубликовано 18 научных работ. Является ответственным исполнителем темы НИР: «Установить влияние использования инновационных педагогических технологий на качество образовательного процесса в медицинском вузе» (номер госрегистрации 20130897). Уже не один год она является членом Совета фармацевтического факультета.

Людмила Герасимовна всегда уделяла и уделяет огромное внимание воспитательной работе со студентами. Так, с 1966 по 1973 гг. она являлась заместителем декана лечебного факультета по работе с 1 и 2 курсами. В последующие годы и в настоящее время является куратором академических групп. Пользуется заслуженным уважением у студентов. На протяжении последних 5 лет ежегодно студенты при проведении анонимного анкетирования отмечают Людмилу Герасимовну, как лучшего преподавателя и лучшего лектора.

Из отзывов студентов «...Лекции все реально слушали и записывали. Предоставляет материал в строгой последовательности и хронологическом порядке, прекрасно владеет своим материалом. Все четко и понятно. Старается дать тот материал, с которым у студентов чаще возникают проблемы, лекции очень подробные, интересные. Чудесная женщина! Адекватная, отлично объясняет: все по делу, просто и понятно... Великий человек и преподаватель с огромным опытом и багажом знаний... Преподаватель, который помогает понять и выучить биохимию, которая является сложным предметом, на высоком уровне. С НЕЙ БИОХИМИЯ – СЧАСТЬЕ!».

Труд Людмилы Герасимовны отмечен также и администрацией университета: в 1970 г. она награждена юбилейной медалью «За доблестный труд», в 1972 г. – значком «Отличник здравоохранения», в 1973 г. отмечена знаком «Победитель социалистического соревнования 1973 г.» и в 1979 г. – грамотой Министерства образования СССР. В 2002 году – наручными часами от ректора ВГМУ, в 2004 г. – почетной медалью «За заслуги в развитии ВГМУ» в связи с 70-летием ВГМУ, а в 2015 г. – медалью «Ветеран труда ВГМУ». Людмила Герасимовна отмечена также множеством благодарностей, почетных грамот и денежных премий.

Всегда женственная, внимательная ко всем окружающим, готовая прийти на помощь любому, удивительно отзывчивая и щедрая душой, Людмила Герасимовна продолжает радовать коллег и друзей своим жизнелюбием и оптимизмом.

*Коллектив кафедры общей и клинической биохимии
с курсом ФПК и ПК ВГМУ*

ВИЗИТ В ВГМУ ПРОФЕССОРА ДИЕГО ЭЧЕВАРРИЯ АЗА

В Витебском государственном медицинском университете в рамках мероприятий программы международного сотрудничества 8 и 9 сентября находился доктор Диего Эчеваррия Аза, профессор кафедры анатомии и эмбриологии человека университета Мигеля Эрнандеса, научный сотрудник и член Высшего научного совета Института нейронаук, который располагается в городе Аликанте (Испания).

Это второй визит профессора Диего Эчеваррия в Витебск и ВГМУ, идея которого возникла после посещения Витебска в феврале этого года в составе делегации неправительственной благотворительной организации. Возникшие контакты и отличные впечатления, отмеченный зарубежными коллегами большой опыт подготовки медицинских специалистов, а также высокий уровень квалификации преподавателей и исследовательских возможностей нашего вуза оказались решающими для продолжения двусторонних контактов и позволили получить европейский академический грант для реализации стартового этапа программы сотрудничества двух университетов.

Сравнительно молодой медицинский факультет университета Мигеля Эрнандеса располагает самым крупным в Испании центром фундаментальных исследований в области нейронаук и стремится к развитию международных контактов и сотрудничества далеко за пределами Западной Европы, принимая участие в инновационных биомедицинских проектах с использованием молекулярно-генетических, нейроиммунных, иммуноцитохимических технологий, методов экспериментальной эмбриологии и др. Следует отметить, что именно в Испании многие годы успешно развивается широко известные в мире научные школы в области нейроанатомии и нейрофизиологии. С другой стороны, преподаватели медицинского факультета стремятся достичь самых высоких рубежей в подготовке медицинских специалистов, изучают и внедряют самые современные образовательные методологии. Обо всем этом профессор Диего Эчеваррия рассказал на специальной встрече с сотрудниками Витебского государственного медицинского университета. В ходе визита состоялось посещение Витебского областного специализированного дома ребенка, где большое впечатление произвели современный спектр технологий и организация комплексной реабилитации детей с поражениями нервной системы, а также отечественный опыт подготовки специалистов. Во время знакомства с нашим университетом особый интерес вызвало посещение кафедры анатомии человека и анатомического музея, где сосредоточена уникальная коллекция препаратов для изучения нервной системы человека и где под руководством заведующего кафедрой, профессора А.К. Усовича, других преподавателей проводятся научные исследования по нейроморфологии с активным участием студентов нашего вуза.

Во время встречи с ректором ВГМУ, профессором А.Т. Щастным, проректором по учебной работе и международным связям, профессором Н.Ю. Коневаловой профессор Д. Эчеваррия рассказал о своих чрезвычайно интересных впечатлениях о пребывании в Витебске и университете. Состоялся обмен мнениями о современных тенденциях и проблемах развития медицинского образования, был отмечен большой интерес к развитию взаимовыгодного сотрудничества в образовательной и научной сферах. Кроме того, были намечены направления дальнейшего взаимодействия, в том числе в сфере обмена студентами и специалистами, которые планируется реализовать уже в 2017 году.

Посещение университета, достопримечательностей города, музея Марка Шагала в эти солнечные дни осени оставили у нашего испанского коллеги самые приятные впечатления о преподавателях ВГМУ, возможностях университета, городе Витебске и его жителях.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения — 3 страницы, обзор литературы — 15 страниц.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; фамилию и инициалы автора (авторов), название; введение, основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи (не более 40-45 знаков); ключевые слова (не более 6), официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс

и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставочные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального сниже-

ния неполноты или неточности информации в приводимых приставных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго экземпляра статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи научных статей, поступающие в редакцию журнала, регистрируются, проходят первичную экспертизу и рецензирование.

1. Первичная экспертиза проводится ответственным секретарем. При первичной экспертизе рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала.

При соответствии рукописи научной статьи профилю журнала, установленным правилам и требованиям она принимается редакцией и направляется на рецензию, в случае несоответствия - статья отклоняется без дальнейшего рецензирования.

2. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят через институт рецензирования. Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Рецензент назначается главным редактором (заместителем главного редактора) журнала из членов редколлегии, редакционного совета. В качестве рецензентов могут привлекаться также ведущие специалисты Республики Беларусь и стран СНГ, имеющие ученую степень. При необходимости могут назначаться дополнительные рецензенты, являющиеся специалистами в отдельных областях. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют публикации по тематике рецензирования в течение последних трех лет. Рецензирование проводится конфиденциально. Срок рецензирования статей – 1 месяц.

Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Оригиналы рецензий хранятся в редакции издания в течение пяти лет.

По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК Республики Беларусь, ВАК Российской Федерации, ВАК Украины.

3. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или пись-

менном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

4. Автор в срок до одного месяца должен представить в редакцию исправленную рукопись, которая направляется на повторное рецензирование. После получения положительного заключения рецензентов окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией. В случае несогласия с мнением рецензентов автор имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала, который будет рассмотрен редакционной коллегией. Неспособность или нежелание автора учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения.

В спорных случаях статья может направляться на рецензию дополнительному рецензенту. На заседании редакционной коллегии при решении вопроса о допуске статьи к публикации рассматриваются все полученные рецензии, а также ответы автора. В случае получения трех отрицательных рецензий рукопись больше не рассматривается редакционной коллегией.

5. После принятия редакционной коллегией решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь информирует об этом автора и указывает сроки публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

6. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

7. Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Правила для авторов в 2014 г. изменены и приведены в соответствие с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Подписано в печать 13.10.2016 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 13,95.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.