

Применение гематологических индексов для оценки интоксикационного синдрома при остром гнойном синусите

Белорусский государственный медицинский университет

Проведен расчет (на основе данных общего анализа крови) и сравнение гематологических индексов интоксикации у больных острым гнойным синуситом. Показана информативность и клиническое значение индексов интоксикации.

Ключевые слова: индексы интоксикации, общий анализ крови, острый гнойный синусит.

Актуальность исследований патологии околоносовых пазух (ОНП) определяется очень большой частотой встречаемости этих заболеваний. Одно из первых мест занимает острое воспаление слизистой оболочки одной либо нескольких ОНП (синусит или риносинусит).

К сожалению, наблюдается устойчивая тенденция к росту числа больных синуситами,- по данным различных эпидемиологических исследований, проведенных за последние 5 лет в более чем 30 странах, заболеваемость синуситом увеличилась в 2 раза, а удельный вес госпитализированных по этому поводу возрастает ежегодно на 1,5-2% [4]. Прежде всего следует принимать во внимание продолжительность симптомов ОРВИ и их динамику. Признано, что продолжительность симптомов ОРВИ более 10 суток без положительной динамики или же ухудшение симптомов по прошествии 5-7 дней после имевшего место некоторого улучшения, является диагностически значимыми моментами в отношении возможного развития ОГС. Ухудшение состояния пациента прежде всего предполагает нарастание интоксикационного синдрома. В свою очередь, общая реактивность организма при воспалительном процессе, пусть даже локальном (типа ОГС), должна находить отражение со стороны системы крови, как универсальной внутренней среды [3]. В последнее время обращает на себя внимание тенденция к уменьшению проявлений общего интоксикационного синдрома в клинической картине ОГС, в том числе и при вовлечении в воспалительный процесс нескольких ОНП. В частности, у многих пациентов не отмечается даже субфебрильной температуры. Все менее и менее информативным становится общий анализ крови (ОАК) в отношении таких показателей, как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Естественно, все это свидетельствует о малой реактивности и вялом иммунном ответе макроорганизма на инфекционно-воспалительный процесс в ОНП.

По данным ранее проведенного собственного исследования [5], изменения в ОАК, характеризующие воспалительную реакцию, в равной степени наблюдались в отношении таких показателей как лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, составив по 20% всех случаев ОГС (т.е. только у каждого пятого больного). Ускорение СОЭ имело место у каждого третьего больного. Одновременное сочетание лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига формулы и ускоренной СОЭ встречалось еще реже (менее, чем в 10%

случаев). Тем не менее, дополнительную информацию о своего рода «скрытой» («эндогенной») интоксикации при ОГС и состоянии иммунного ответа больного могут дать гематологические лейкоцитарные индексы (ГЛИ), которые отражают взаимоотношения между различными классами клеток лейкоцитарной формулы (по данным ОАК). И хотя эти ГЛИ известны достаточно давно, расчет их применяется очень редко даже в научных исследованиях. В очень немногочисленных работах по ЛОР-патологии были рассчитаны лейкоцитарные индексы интоксикации (ЛИИ), повышенные значения которых свидетельствовали о наличии интоксикационной нагрузки [1;2]. Однако ни в одной из работ не проводился их сравнительный анализ, что и послужило основанием для данного исследования.

Материал и методы.

Рассчитаны (по данным ОАК) и сопоставлены ЛИИ у 280 больных ОГС. Возраст больных от 18 до 59 лет, преобладали пациенты молодого возраста (средний возраст 29,3 года). Диагноз ОГС у всех пациентов установлен впервые на основании жалоб, ринологического и рентгенологического обследований. В абсолютном большинстве случаев это были пациенты с острым гнойным гемисинуситом. Гнойный характер процесса в ОНП у всех больных был подтвержден по результатам пункций верхне-челюстных и трепанопункций лобных пазух. Критериями исключения больных из исследования являлись: наличие сопутствующей острой воспалительной патологии со стороны других органов, в том числе и со стороны ЛОР-органов (например, ОГС и острый средний отит, ОГС с внутриорбитальными, внутричерепными осложнениями, одонтогенные синуситы, травматические синуситы); обострение воспалительных хронических процессов; наличие заболеваний, существенно изменяющих общую реактивность и показатели (сахарный диабет, гематологическая патология, ревматологические болезни, тяжелые хронические заболевания почек, печени, онкозаболевания и т.п.).

Рассчитывались следующие индексы: 1). ЛИИ Кальф-Калифа (ЛИИ КК) по формуле:
$$[(4M+3Ю+2ПЯ+C) \times (Пл+1)] : [(Мон+Лимф) \times (\mathcal{E}+1)],$$
 где М- миелоциты (в %), Ю- юные нейтрофилы (в %), ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы (в %), С – сегментоядерные нейтрофилы (в %), Пл – плазматические клетки (в %), Мон – моноциты (в %), Лимф – лимфоциты (в %), Э – эозинофилы (в %), цифры перед символами – коэффициенты-множители. 2). ЛИИ Островского (ЛИИ О) по формуле: соотношение суммы всех форм нейтрофилов к сумме базофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов (все – в %). 3). Гематологический показатель интоксикации (ГПИ) [] по формуле: ЛИИ КК х (коэфф.Л) х (коэфф.СОЭ), где коэфф.Л – повышающий коэффициент-множитель при лейкоцитозе (от $8 \times 10^9/л$ до $9 \times 10^9/л$ коэфф.Л= 1,1; от 9 до $10 \times 10^9/л$ коэфф.Л= 1,2; от 10 до $11 \times 10^9/л$ коэфф.Л= 1,3 и т.д. до $20 \times 10^9/л$, далее при лейкоцитозе выше $20 \times 10^9/л$ прирост коэфф.Л на каждую «единицу» лейкоцитоза составляет 0,2); коэфф.СОЭ – повышающий коэффициент-множитель при ускорении СОЭ (от 16мм/ч до 20 мм/ч коэфф.СОЭ = 1,1; от 21 до 25 мм/ч коэфф.СОЭ = 1,2; от 26

до 30 мм/ч коэфф.СОЭ= 1,3; от 31 до 35 мм/ч коэфф.СОЭ = 1,5; и далее на каждые 5 мм/ч ускоренияСОЭ «прирост» коэфф.СОЭ составляет по 0,2).

Для установления границы нормальных значений ЛИИ применительно к данному исследованию индексы были рассчитаны у 100 здоровых людей. При этом группа здоровых была сопоставима по возрастно-половой структуре с группой больных ОГС. Статистическая обработка материала произведена методом вариационной статистики с вычислением средней величины, ошибки средней величины, среднеквадратического отклонения (при доверительном интервале ДИ=99%).

Результаты и обсуждение.

В группе здоровых лиц были получены следующие значения индексов. 1).ЛИИ КК = $0,64 \pm 0,02$ (с интервалом значений от 0,25 до 1,0). 2).ЛИИ О = $1,55 \pm 0,03$ (с интервалом значений от 1,0 до 2,0). 3).ГПИ= $0,64 \pm 0,02$ (интервал значений от 0,25 до 1,0), т.е. был равен значению ЛИИ КК (т.к. лейкоцитоза и ускорения СОЭ в ОАК у здоровых лиц не было, поэтому коэфф.Л и коэфф.СОЭ в формуле расчета были равны 1,0). Соответственно полученным данным можно считать, что повышение ЛИИ КК (равно как ГПИ) выше 1,0, а ЛИИ О выше 2,0 свидетельствует о наличии интоксикационного синдрома.

В группе больных ОГС повышенное значение ЛИИ КК было выявлено у 94 из 280 пациентов, что составило 33,6%. При этом повышение ЛИИ КК в интервале значений от 1,0 до 1,5 установлено у 60 больных, что составило 21,4% от всех больных и 63,8% от больных, имевших повышенный ЛИИ КК; в интервале значений от 1,6 до 2,0 имело место у 12 пациентов (4,3% от всей группы и 12,8% от группы с повышенным ЛИИ КК); в интервале от 2,1 до 2,5 – у 11 больных (4,0% и 11,7% соответственно); в интервале от 2,6 до 3,5 – у 6 больных (2,2% и 6,4% соответственно); в интервале от 3,6 до 5,0 – у 5 больных (1,8% и 5,3%). Максимально высокое значение ЛИИ КК составило 5,0 (у 1 больного). Нельзя не заметить (исходя из формулы расчета), что ЛИИ КК в большей степени «ориентирован» на изменение соотношения нейтрофилов («сдвиг формулы влево»). При этом повышающие множители увеличивают числитель в формуле расчета и конечное значение индекса. Если учесть, что «сдвиг формулы» крови в настоящее время у больных ОГС выявляется нечасто (по данным проведенного исследования у 63 больных (22,5% случаев) имел место «сдвиг формулы» до палочкоядерных форм и лишь у одного пациента наблюдался «сдвиг» до юных форм), то вполне объяснимо то, что у 64% больных повышенный ЛИИ КК находился в ближайшем к верхнему значению нормы интервале (1,0 – 1,5). Тем не менее, у 29 пациентов (10,4%) повышение ЛИИ КК имело место при отсутствии в ОАК воспалительных изменений (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, ускорение СОЭ).

При вычислении ЛИИ О повышение было выявлено у 96 из 280 больных ОГС (34,3%). При этом повышение значений ЛИИ О в интервале от 2,0 до 2,5 установлено у 52 больных (18,6% от всех больных и 54,2% от больных, имевших повышенный ЛИИ О); в интервале от 2,6 до 3,0 – у 20 пациентов (7,1% и 20,8% соответственно); в интервале от 3,1 до 3,5 – у 10 больных (3,6% и 10,4% соответственно); в интервале от 3,6 до 4,0 – у 8 больных (2,8% и 8,3% соответственно); в интервале от 4,1 до 5,0 – у 6 пациентов (2,2% и 6,3%).

Максимально высокое значение ЛИИ О составило 4,7 (у 1 больного). У 34 пациентов (12,1%) повышение ЛИИ О имело место при отсутствии в ОАК воспалительных изменений.

Сравнивая ЛИИ КК и ЛИИ О у больных ОГС можно отметить примерно равную частоту выявления случаев повышения этих индексов (в 33,6% для ЛИИ КК и в 34,3% для ЛИИ О). Эти цифры превышают частоту выявления лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в формуле ОАК (28,2% и 22,5% соответственно). И очень важно отметить, что у 10,4% пациентов при расчете ЛИИ КК и у 12,1% пациентов при расчете ЛИИ О повышенное значение этих индексов было установлено при отсутствии воспалительных изменений в ОАК. ЛИИ О значительно проще по формуле расчета, чем ЛИИ КК, и при этом ЛИИ О ненамного, но все-таки более информативен. Кроме того, ЛИИ О демонстрирует более равномерную градацию значений по рассмотренным интервалам, что может позволить врачу более точно ориентироваться в степени выраженности интоксикационного синдрома и в оценке динамики по ходу лечения. Тем не менее, нет оснований отказываться от ЛИИ КК. В проведенном исследовании было установлено повышение ЛИИ КК у 21 больного (7,5%), у которых значение ЛИИ О соответствовало норме. Впрочем, у 28 больных (10,0%) с повышенным ЛИИ О при расчете ЛИИ КК получалось нормальное значение. Оба индекса скорее дополняют друг друга, а их одновременный расчет расширяет информационное поле для врача.

При изучении ГПИ было установлено повышение значений у 133 больных ОГС, что составило 47,5%. Считая этот индекс модификацией ЛИИ КК, вполне объяснима его большая частота повышения, так как часть больных имела лейкоцитоз и/или ускорение СОЭ. При этом коэфф.Л и/или коэфф.СОЭ изменяли абсолютное значение ЛИИ КК в сторону еще большего повышения (максимально для ГПИ = 9,4 против 5,0 для ЛИИ КК), более точно отражая степень интоксикации у конкретного больного. В частности, превышение значения ГПИ над значением ЛИИ КК у одного и того же больного было выявлено у 67 пациентов (23,9% от общего количества пациентов с ОГС и 50,4% от числа больных с повышенным ГПИ). У 26 больных (9,3% и 19,5% соответственно) повышенное значение ГПИ и ЛИИ КК совпадали, а вот еще у 40 больных (14,3% и 30,1%) ГПИ был повышен при нормальном значении ЛИИ КК. Последнее обстоятельство расширяет диагностическую значимость расчета ГПИ наряду с ЛИИ КК.

Заключение.

Проведенное исследование клинико-гематологических параметров, как объективных критериев оценки интоксикационного синдрома у больных ОГС, прежде всего имело целью показать, что в настоящее время традиционная методика оценки данных ОАК становится все менее информативной. Наличие острого гнойного воспаления в нескольких ОНП часто не проявляется изменениями в ОАК в виде лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево и ускорения СОЭ. При изучении данных ОАК изменения в виде лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево встречались в 20% по каждому показателю, но далеко не всегда одновременно у одного больного. Несколько более информативным оказался параметр СОЭ,-

ускорение наблюдалось у трети пациентов. И опять таки далеко не всегда сочеталось с лейкоцитозом и палочкоядерным сдвигом в формуле.

Одновременное изменение всех трех указанных выше параметров имело место только у 9% больных, и не отмечено корреляции между объемом поражения (количеством воспаленных ОНП) и воспалительными изменениями в ОАК. Практическому врачу, таким образом, следует учитывать, что более вероятно можно ожидать изменений какого-то одного, возможно двух показателей в ОАК, чем всех упомянутых параметров одновременно. Наиболее чувствительным, хотя и наименее специфичным показателем является ускорение СОЭ. Невысокую специфичность последнего можно объяснить тем, что уже на этапе первичных симптомов ОРВИ происходит ускорение СОЭ, не связанное, естественно, с гнойным воспалением в ОНП, что делает прогностическое значение этого показателя в дальнейшей цепи развития симптомов менее значимым. Дополнительную возможность оценить интоксикацию при ОГС дает вычисление (исходя из ОАК) лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ КК, ЛИИ О, ГПИ). В частности, в ряде случаев при нормальных значениях ОАК у больных ОГС именно повышенные значения индексов указывают на наличие интоксикационной нагрузки («скрытая интоксикация», или эндотоксикоз).

Выводы.

1. У больных ОГС повышенные значения индексов интоксикации были выявлены: а) ЛИИ КК – в 33,6% случаев, б) ЛИИ О – в 34,3% случаев, в) ГПИ – в 47,5% случаев.

2. При отсутствии воспалительных изменений в ОАК (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускорение СОЭ) повышенные значения индексов были выявлены: а) ЛИИ КК – в 10,4% случаев, б) ЛИИ О – в 12,1% случаев.

3. ГПИ как модификация ЛИИ КК расширяет возможности оценки интоксикации, так как в 14,3% случаев повышенное значение ГПИ установлено при нормальных значениях ЛИИ КК.

4. Для более точной оценки интоксикационного синдрома при ОГС следует высчитывать все индексы, так как по данным проведенного исследования было установлено повышение ЛИИ КК при нормальном ЛИИ О в 7,5% случаев, а повышение ЛИИ О при нормальном ЛИИ КК в 10,0% случаев.

Литература

1. Бобров, В. М. Анализ патологического процесса риногенных орбитальных и внутричерепных осложнений, хирургическая тактика / В. М. Бобров // Российская оториноларингология. 2006. № 2. С. 27–31.
2. Бобров, В. М. Паратонзиллит: анализ показателей работы ЛОР-стационара / В. М. Бобров // Российская оториноларингология. 2007. № 6. С. 21–24.
3. Исследование системы крови в клинической практике / под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. М.: Триада-Х, 1997. 480 с.
4. Овчинников, А. Ю. Острый риносинусит как следствие перенесенной ОРВИ. Рациональное применение системной антибактериальной терапии / А. Ю. Овчинников, М. А. Панякина // Российская оториноларингология. 2006. № 5. С. 61–65.

5. Сакович, А. Р. Интоксикационный синдром при остром гнойном синусите: клинико-гематологическая оценка / А. Р. Сакович // Медицинская панорама. 2009. № 9. С. 102–104.

Репозиторий БГМУ

Применение гематологических индексов для оценки интоксикационного синдрома при остром гнойном синусите

Белорусский государственный медицинский университет

Проведен расчет (на основе данных общего анализа крови) и сравнение гематологических индексов интоксикации у больных острым гнойным синуситом. Показана информативность и клиническое значение индексов интоксикации.

Ключевые слова: индексы интоксикации, общий анализ крови, острый гнойный синусит.

Актуальность исследований патологии околоносовых пазух (ОНП) определяется очень большой частотой встречаемости этих заболеваний. Одно из первых мест занимает острое воспаление слизистой оболочки одной либо нескольких ОНП (синусит или риносинусит).

К сожалению, наблюдается устойчивая тенденция к росту числа больных синуситами, - по данным различных эпидемиологических исследований, проведенных за последние 5 лет в более чем 30 странах, заболеваемость синуситом увеличилась в 2 раза, а удельный вес госпитализированных по этому поводу возрастает ежегодно на 1,5-2% [4]. Прежде всего следует принимать во внимание продолжительность симптомов ОРВИ и их динамику. Признано, что продолжительность симптомов ОРВИ более 10 суток без положительной динамики или же ухудшение симптомов по прошествии 5-7 дней после имевшего место некоторого улучшения, является диагностически значимыми моментами в отношении возможного развития ОГС. Ухудшение состояния пациента прежде всего предполагает нарастание интоксикационного синдрома. В свою очередь, общая реактивность организма при воспалительном процессе, пусть даже локальном (типа ОГС), должна находить отражение со стороны системы крови, как универсальной внутренней среды [3]. В последнее время обращает на себя внимание тенденция к уменьшению проявлений общего интоксикационного синдрома в клинической картине ОГС, в том числе и при вовлечении в воспалительный процесс нескольких ОНП. В частности, у многих пациентов не отмечается даже субфебрильной температуры. Все менее и менее информативным становится общий анализ крови (ОАК) в отношении таких показателей, как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Естественно, все это свидетельствует о малой реактивности и вялом иммунном ответе макроорганизма на инфекционно-воспалительный процесс в ОНП.

По данным ранее проведенного собственного исследования [5], изменения в ОАК, характеризующие воспалительную реакцию, в равной степени наблюдались в отношении таких показателей как лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, составив по 20% всех случаев ОГС (т.е. только у каждого пятого больного). Ускорение СОЭ имело место у каждого третьего больного. Одновременное сочетание лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига формулы и ускоренной СОЭ встречалось еще реже (менее, чем в 10%

случаев). Тем не менее, дополнительную информацию о своего рода «скрытой» («эндогенной») интоксикации при ОГС и состоянии иммунного ответа больного могут дать гематологические лейкоцитарные индексы (ГЛИ), которые отражают взаимоотношения между различными классами клеток лейкоцитарной формулы (по данным ОАК). И хотя эти ГЛИ известны достаточно давно, расчет их применяется очень редко даже в научных исследованиях. В очень немногочисленных работах по ЛОР-патологии были рассчитаны лейкоцитарные индексы интоксикации (ЛИИ), повышенные значения которых свидетельствовали о наличии интоксикационной нагрузки [1;2]. Однако ни в одной из работ не проводился их сравнительный анализ, что и послужило основанием для данного исследования.

Материал и методы.

Рассчитаны (по данным ОАК) и сопоставлены ЛИИ у 280 больных ОГС. Возраст больных от 18 до 59 лет, преобладали пациенты молодого возраста (средний возраст 29,3 года). Диагноз ОГС у всех пациентов установлен впервые на основании жалоб, ринологического и рентгенологического обследований. В абсолютном большинстве случаев это были пациенты с острым гнойным гемисинуситом. Гнойный характер процесса в ОНП у всех больных был подтвержден по результатам пункций верхне-челюстных и трепанопункций лобных пазух. Критериями исключения больных из исследования являлись: наличие сопутствующей острой воспалительной патологии со стороны других органов, в том числе и со стороны ЛОР-органов (например, ОГС и острый средний отит, ОГС с внутриорбитальными, внутричерепными осложнениями, одонтогенные синуситы, травматические синуситы); обострение воспалительных хронических процессов; наличие заболеваний, существенно изменяющих общую реактивность и показатели (сахарный диабет, гематологическая патология, ревматологические болезни, тяжелые хронические заболевания почек, печени, онкозаболевания и т.п.).

Рассчитывались следующие индексы: 1). ЛИИ Кальф-Калифа (ЛИИ КК) по формуле:
$$[(4M+3Ю+2ПЯ+C) \times (Пл+1)] : [(Мон+Лимф) \times (Э+1)],$$
 где М- миелоциты (в %), Ю- юные нейтрофилы (в %), ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы (в %), С – сегментоядерные нейтрофилы (в %), Пл – плазматические клетки (в %), Мон – моноциты (в %), Лимф – лимфоциты (в %), Э – эозинофилы (в %), цифры перед символами – коэффициенты-множители. 2). ЛИИ Островского (ЛИИ О) по формуле: соотношение суммы всех форм нейтрофилов к сумме базофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов (все – в %).
3). Гематологический показатель интоксикации (ГПИ) [] по формуле: ЛИИ КК х (коэфф.Л) х (коэфф.СОЭ), где коэфф.Л – повышающий коэффициент-множитель при лейкоцитозе (от $8 \times 10^9/л$ до $9 \times 10^9/л$ коэфф.Л= 1,1; от 9 до $10 \times 10^9/л$ коэфф.Л= 1,2; от 10 до $11 \times 10^9/л$ коэфф.Л= 1,3 и т.д. до $20 \times 10^9/л$, далее при лейкоцитозе выше $20 \times 10^9/л$ прирост коэфф.Л на каждую «единицу» лейкоцитоза составляет 0,2); коэфф.СОЭ – повышающий коэффициент-множитель при ускорении СОЭ (от 16мм/ч до 20 мм/ч коэфф.СОЭ = 1,1; от 21 до 25 мм/ч коэфф.СОЭ = 1,2; от 26

до 30 мм/ч коэфф.СОЭ= 1,3; от 31 до 35 мм/ч коэфф.СОЭ = 1,5; и далее на каждые 5 мм/ч ускоренияСОЭ «прирост» коэфф.СОЭ составляет по 0,2).

Для установления границы нормальных значений ЛИИ применительно к данному исследованию индексы были рассчитаны у 100 здоровых людей. При этом группа здоровых была сопоставима по возрастно-половой структуре с группой больных ОГС. Статистическая обработка материала произведена методом вариационной статистики с вычислением средней величины, ошибки средней величины, среднеквадратического отклонения (при доверительном интервале ДИ=99%).

Результаты и обсуждение.

В группе здоровых лиц были получены следующие значения индексов.

1).ЛИИ КК = $0,64 \pm 0,02$ (с интервалом значений от 0,25 до 1,0). 2).ЛИИ О = $1,55 \pm 0,03$ (с интервалом значений от 1,0 до 2,0). 3).ГПИ= $0,64 \pm 0,02$ (интервал значений от 0,25 до 1,0), т.е. был равен значению ЛИИ КК (т.к. лейкоцитоза и ускорения СОЭ в ОАК у здоровых лиц не было, поэтому коэфф.Л и коэфф.СОЭ в формуле расчета были равны 1,0). Соответственно полученным данным можно считать, что повышение ЛИИ КК (равно как ГПИ) выше 1,0 , а ЛИИ О выше 2,0 свидетельствует о наличии интоксикационного синдрома.

В группе больных ОГС повышенное значение ЛИИ КК было выявлено у 94 из 280 пациентов, что составило 33,6%. При этом повышение ЛИИ КК в интервале значений от 1,0 до 1,5 установлено у 60 больных, что составило 21,4% от всех больных и 63,8% от больных, имевших повышенный ЛИИ КК; в интервале значений от 1,6 до 2,0 имело место у 12 пациентов (4,3% от всей группы и 12,8% от группы с повышенным ЛИИ КК); в интервале от 2,1 до 2,5 – у 11 больных (4,0% и 11,7% соответственно); в интервале от 2,6 до 3,5 – у 6 больных (2,2% и 6,4% соответственно); в интервале от 3,6 до 5,0 – у 5 больных (1,8% и 5,3%). Максимально высокое значение ЛИИ КК составило 5,0 (у 1 больного). Нельзя не заметить (исходя из формулы расчета), что ЛИИ КК в большей степени «ориентирован» на изменение соотношения нейтрофилов («сдвиг формулы влево»). При этом повышающие множители увеличивают числитель в формуле расчета и конечное значение индекса. Если учесть, что «сдвиг формулы» крови в настоящее время у больных ОГС выявляется нечасто (по данным проведенного исследования у 63 больных (22,5% случаев) имел место «сдвиг формулы» до палочкоядерных форм и лишь у одного пациента наблюдался «сдвиг» до юных форм), то вполне объяснимо то, что у 64% больных повышенный ЛИИ КК находился в ближайшем к верхнему значению нормы интервале (1,0 – 1,5). Тем не менее, у 29 пациентов (10,4%) повышение ЛИИ КК имело место при отсутствии в ОАК воспалительных изменений (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, ускорение СОЭ).

При вычислении ЛИИ О повышение было выявлено у 96 из 280 больных ОГС (34,3%). При этом повышение значений ЛИИ О в интервале от 2,0 до 2,5 установлено у 52 больных (18,6% от всех больных и 54,2% от больных , имевших повышенный ЛИИ О); в интервале от 2,6 до 3,0 – у 20 пациентов (7,1% и 20,8% соответственно); в интервале от 3,1 до 3,5 – у 10 больных (3,6% и 10,4% соответственно); в интервале от 3,6 до 4,0 – у 8 больных (2,8% и 8,3% соответственно); в интервале от 4,1 до 5,0 – у 6 пациентов (2,2% и 6,3%).

Максимально высокое значение ЛИИ О составило 4,7 (у 1 больного). У 34 пациентов (12,1%) повышение ЛИИ О имело место при отсутствии в ОАК воспалительных изменений.

Сравнивая ЛИИ КК и ЛИИ О у больных ОГС можно отметить примерно равную частоту выявления случаев повышения этих индексов (в 33,6% для ЛИИ КК и в 34,3% для ЛИИ О). Эти цифры превышают частоту выявления лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в формуле ОАК (28,2% и 22,5% соответственно). И очень важно отметить, что у 10,4% пациентов при расчете ЛИИ КК и у 12,1% пациентов при расчете ЛИИ О повышенное значение этих индексов было установлено при отсутствии воспалительных изменений в ОАК. ЛИИ О значительно проще по формуле расчета, чем ЛИИ КК, и при этом ЛИИ О ненамного, но все-таки более информативен. Кроме того, ЛИИ О демонстрирует более равномерную градацию значений по рассмотренным интервалам, что может позволить врачу более точно ориентироваться в степени выраженности интоксикационного синдрома и в оценке динамики по ходу лечения. Тем не менее, нет оснований отказываться от ЛИИ КК. В проведенном исследовании было установлено повышение ЛИИ КК у 21 больного (7,5%), у которых значение ЛИИ О соответствовало норме. Впрочем, у 28 больных (10,0%) с повышенным ЛИИ О при расчете ЛИИ КК получалось нормальное значение. Оба индекса скорее дополняют друг друга, а их одновременный расчет расширяет информационное поле для врача.

При изучении ГПИ было установлено повышение значений у 133 больных ОГС, что составило 47,5%. Считая этот индекс модификацией ЛИИ КК, вполне объяснима его большая частота повышения, так как часть больных имела лейкоцитоз и/или ускорение СОЭ. При этом коэфф.Л и/или коэфф.СОЭ изменяли абсолютное значение ЛИИ КК в сторону еще большего повышения (максимально для ГПИ = 9,4 против 5,0 для ЛИИ КК), более точно отражая степень интоксикации у конкретного больного. В частности, превышение значения ГПИ над значением ЛИИ КК у одного и того же больного было выявлено у 67 пациентов (23,9% от общего количества пациентов с ОГС и 50,4% от числа больных с повышенным ГПИ). У 26 больных (9,3% и 19,5% соответственно) повышенное значение ГПИ и ЛИИ КК совпадали, а вот еще у 40 больных (14,3% и 30,1%) ГПИ был повышен при нормальном значении ЛИИ КК. Последнее обстоятельство расширяет диагностическую значимость расчета ГПИ наряду с ЛИИ КК.

Заключение.

Проведенное исследование клинико-гематологических параметров, как объективных критериев оценки интоксикационного синдрома у больных ОГС, прежде всего имело целью показать, что в настоящее время традиционная методика оценки данных ОАК становится все менее информативной. Наличие острого гнойного воспаления в нескольких ОНП часто не проявляется изменениями в ОАК в виде лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево и ускорения СОЭ. При изучении данных ОАК изменения в виде лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево встречались в 20% по каждому показателю, но далеко не всегда одновременно у одного больного. Несколько более информативным оказался параметр СОЭ,-

ускорение наблюдалось у трети пациентов. И опять таки далеко не всегда сочеталось с лейкоцитозом и палочкоядерным сдвигом в формуле.

Одновременное изменение всех трех указанных выше параметров имело место только у 9% больных, и не отмечено корреляции между объемом поражения (количеством воспаленных ОНП) и воспалительными изменениями в ОАК. Практическому врачу, таким образом, следует учитывать, что более вероятно можно ожидать изменений какого-то одного, возможно двух показателей в ОАК, чем всех упомянутых параметров одновременно. Наиболее чувствительным, хотя и наименее специфичным показателем является ускорение СОЭ. Невысокую специфичность последнего можно объяснить тем, что уже на этапе первичных симптомов ОРВИ происходит ускорение СОЭ, не связанное, естественно, с гнойным воспалением в ОНП, что делает прогностическое значение этого показателя в дальнейшей цепи развития симптомов менее значимым. Дополнительную возможность оценить интоксикацию при ОГС дает вычисление (исходя из ОАК) лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ КК, ЛИИ О, ГПИ). В частности, в ряде случаев при нормальных значениях ОАК у больных ОГС именно повышенные значения индексов указывают на наличие интоксикационной нагрузки («скрытая интоксикация», или эндотоксикоз).

Выводы.

1. У больных ОГС повышенные значения индексов интоксикации были выявлены: а) ЛИИ КК – в 33,6% случаев, б) ЛИИ О – в 34,3% случаев, в) ГПИ – в 47,5% случаев.

2. При отсутствии воспалительных изменений в ОАК (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускорение СОЭ) повышенные значения индексов были выявлены: а) ЛИИ КК – в 10,4% случаев, б) ЛИИ О – в 12,1% случаев.

3. ГПИ как модификация ЛИИ КК расширяет возможности оценки интоксикации, так как в 14,3% случаев повышенное значение ГПИ установлено при нормальных значениях ЛИИ КК.

4. Для более точной оценки интоксикационного синдрома при ОГС следует высчитывать все индексы, так как по данным проведенного исследования было установлено повышение ЛИИ КК при нормальном ЛИИ О в 7,5% случаев, а повышение ЛИИ О при нормальном ЛИИ КК в 10,0% случаев.

Литература

1. Бобров, В. М. Анализ патологического процесса риногенных орбитальных и внутричерепных осложнений, хирургическая тактика / В. М. Бобров // Российская оториноларингология. 2006. № 2. С. 27–31.
2. Бобров, В. М. Паратонзиллит: анализ показателей работы ЛОР-стационара / В. М. Бобров // Российская оториноларингология. 2007. № 6. С. 21–24.
3. Исследование системы крови в клинической практике / под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. М.: Триада-Х, 1997. 480 с.
4. Овчинников, А. Ю. Острый риносинусит как следствие перенесенной ОРВИ. Рациональное применение системной антибактериальной терапии / А. Ю. Овчинников, М. А. Панякина // Российская оториноларингология. 2006. № 5. С. 61–65.

5. Сакович, А. Р. Интоксикационный синдром при остром гнойном синусите: клинико-гематологическая оценка / А. Р. Сакович // Медицинская панорама. 2009. № 9. С. 102–104.

Репозиторий БГМУ

Применение гематологических индексов для оценки интоксикационного синдрома при остром гнойном синусите

Белорусский государственный медицинский университет

Проведен расчет (на основе данных общего анализа крови) и сравнение гематологических индексов интоксикации у больных острым гнойным синуситом. Показана информативность и клиническое значение индексов интоксикации.

Ключевые слова: индексы интоксикации, общий анализ крови, острый гнойный синусит.

Актуальность исследований патологии околоносовых пазух (ОНП) определяется очень большой частотой встречаемости этих заболеваний. Одно из первых мест занимает острое воспаление слизистой оболочки одной либо нескольких ОНП (синусит или риносинусит).

К сожалению, наблюдается устойчивая тенденция к росту числа больных синуситами, - по данным различных эпидемиологических исследований, проведенных за последние 5 лет в более чем 30 странах, заболеваемость синуситом увеличилась в 2 раза, а удельный вес госпитализированных по этому поводу возрастает ежегодно на 1,5-2% [4]. Прежде всего следует принимать во внимание продолжительность симптомов ОРВИ и их динамику. Признано, что продолжительность симптомов ОРВИ более 10 суток без положительной динамики или же ухудшение симптомов по прошествии 5-7 дней после имевшего место некоторого улучшения, является диагностически значимыми моментами в отношении возможного развития ОГС. Ухудшение состояния пациента прежде всего предполагает нарастание интоксикационного синдрома. В свою очередь, общая реактивность организма при воспалительном процессе, пусть даже локальном (типа ОГС), должна находить отражение со стороны системы крови, как универсальной внутренней среды [3]. В последнее время обращает на себя внимание тенденция к уменьшению проявлений общего интоксикационного синдрома в клинической картине ОГС, в том числе и при вовлечении в воспалительный процесс нескольких ОНП. В частности, у многих пациентов не отмечается даже субфебрильной температуры. Все менее и менее информативным становится общий анализ крови (ОАК) в отношении таких показателей, как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Естественно, все это свидетельствует о малой реактивности и вялом иммунном ответе макроорганизма на инфекционно-воспалительный процесс в ОНП.

По данным ранее проведенного собственного исследования [5], изменения в ОАК, характеризующие воспалительную реакцию, в равной степени наблюдались в отношении таких показателей как лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, составив по 20% всех случаев ОГС (т.е. только у каждого пятого больного). Ускорение СОЭ имело место у каждого третьего больного. Одновременное сочетание лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига формулы и ускоренной СОЭ встречалось еще реже (менее, чем в 10%

случаев). Тем не менее, дополнительную информацию о своего рода «скрытой» («эндогенной») интоксикации при ОГС и состоянии иммунного ответа больного могут дать гематологические лейкоцитарные индексы (ГЛИ), которые отражают взаимоотношения между различными классами клеток лейкоцитарной формулы (по данным ОАК). И хотя эти ГЛИ известны достаточно давно, расчет их применяется очень редко даже в научных исследованиях. В очень немногочисленных работах по ЛОР-патологии были рассчитаны лейкоцитарные индексы интоксикации (ЛИИ), повышенные значения которых свидетельствовали о наличии интоксикационной нагрузки [1;2]. Однако ни в одной из работ не проводился их сравнительный анализ, что и послужило основанием для данного исследования.

Материал и методы.

Рассчитаны (по данным ОАК) и сопоставлены ЛИИ у 280 больных ОГС. Возраст больных от 18 до 59 лет, преобладали пациенты молодого возраста (средний возраст 29,3 года). Диагноз ОГС у всех пациентов установлен впервые на основании жалоб, ринологического и рентгенологического обследований. В абсолютном большинстве случаев это были пациенты с острым гнойным гемисинуситом. Гнойный характер процесса в ОНП у всех больных был подтвержден по результатам пункций верхне-челюстных и трепанопункций лобных пазух. Критериями исключения больных из исследования являлись: наличие сопутствующей острой воспалительной патологии со стороны других органов, в том числе и со стороны ЛОР-органов (например, ОГС и острый средний отит, ОГС с внутриорбитальными, внутричерепными осложнениями, одонтогенные синуситы, травматические синуситы); обострение воспалительных хронических процессов; наличие заболеваний, существенно изменяющих общую реактивность и показатели (сахарный диабет, гематологическая патология, ревматологические болезни, тяжелые хронические заболевания почек, печени, онкозаболевания и т.п.).

Рассчитывались следующие индексы: 1). ЛИИ Кальф-Калифа (ЛИИ КК) по формуле:
$$[(4M+3Ю+2ПЯ+C) \times (Пл+1)] : [(Мон+Лимф) \times (Э+1)],$$
 где М- миелоциты (в %), Ю- юные нейтрофилы (в %), ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы (в %), С – сегментоядерные нейтрофилы (в %), Пл – плазматические клетки (в %), Мон – моноциты (в %), Лимф – лимфоциты (в %), Э – эозинофилы (в %), цифры перед символами – коэффициенты-множители. 2). ЛИИ Островского (ЛИИ О) по формуле: соотношение суммы всех форм нейтрофилов к сумме базофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов (все – в %).
3). Гематологический показатель интоксикации (ГПИ) [] по формуле: ЛИИ КК х (коэфф.Л) х (коэфф.СОЭ), где коэфф.Л – повышающий коэффициент-множитель при лейкоцитозе (от $8 \times 10^9/л$ до $9 \times 10^9/л$ коэфф.Л= 1,1; от 9 до $10 \times 10^9/л$ коэфф.Л= 1,2; от 10 до $11 \times 10^9/л$ коэфф.Л= 1,3 и т.д. до $20 \times 10^9/л$, далее при лейкоцитозе выше $20 \times 10^9/л$ прирост коэфф.Л на каждую «единицу» лейкоцитоза составляет 0,2); коэфф.СОЭ – повышающий коэффициент-множитель при ускорении СОЭ (от 16мм/ч до 20 мм/ч коэфф.СОЭ = 1,1; от 21 до 25 мм/ч коэфф.СОЭ = 1,2; от 26

до 30 мм/ч коэфф.СОЭ= 1,3; от 31 до 35 мм/ч коэфф.СОЭ = 1,5; и далее на каждые 5 мм/ч ускоренияСОЭ «прирост» коэфф.СОЭ составляет по 0,2).

Для установления границы нормальных значений ЛИИ применительно к данному исследованию индексы были рассчитаны у 100 здоровых людей. При этом группа здоровых была сопоставима по возрастно-половой структуре с группой больных ОГС. Статистическая обработка материала произведена методом вариационной статистики с вычислением средней величины, ошибки средней величины, среднеквадратического отклонения (при доверительном интервале ДИ=99%).

Результаты и обсуждение.

В группе здоровых лиц были получены следующие значения индексов. 1).ЛИИ КК = $0,64 \pm 0,02$ (с интервалом значений от 0,25 до 1,0). 2).ЛИИ О = $1,55 \pm 0,03$ (с интервалом значений от 1,0 до 2,0). 3).ГПИ= $0,64 \pm 0,02$ (интервал значений от 0,25 до 1,0), т.е. был равен значению ЛИИ КК (т.к. лейкоцитоза и ускорения СОЭ в ОАК у здоровых лиц не было, поэтому коэфф.Л и коэфф.СОЭ в формуле расчета были равны 1,0). Соответственно полученным данным можно считать, что повышение ЛИИ КК (равно как ГПИ) выше 1,0 , а ЛИИ О выше 2,0 свидетельствует о наличии интоксикационного синдрома.

В группе больных ОГС повышенное значение ЛИИ КК было выявлено у 94 из 280 пациентов, что составило 33,6%. При этом повышение ЛИИ КК в интервале значений от 1,0 до 1,5 установлено у 60 больных, что составило 21,4% от всех больных и 63,8% от больных, имевших повышенный ЛИИ КК; в интервале значений от 1,6 до 2,0 имело место у 12 пациентов (4,3% от всей группы и 12,8% от группы с повышенным ЛИИ КК); в интервале от 2,1 до 2,5 – у 11 больных (4,0% и 11,7% соответственно); в интервале от 2,6 до 3,5 – у 6 больных (2,2% и 6,4% соответственно); в интервале от 3,6 до 5,0 – у 5 больных (1,8% и 5,3%). Максимально высокое значение ЛИИ КК составило 5,0 (у 1 больного). Нельзя не заметить (исходя из формулы расчета), что ЛИИ КК в большей степени «ориентирован» на изменение соотношения нейтрофилов («сдвиг формулы влево»). При этом повышающие множители увеличивают числитель в формуле расчета и конечное значение индекса. Если учесть, что «сдвиг формулы» крови в настоящее время у больных ОГС выявляется нечасто (по данным проведенного исследования у 63 больных (22,5% случаев) имел место «сдвиг формулы» до палочкоядерных форм и лишь у одного пациента наблюдался «сдвиг» до юных форм), то вполне объяснимо то, что у 64% больных повышенный ЛИИ КК находился в ближайшем к верхнему значению нормы интервале (1,0 – 1,5). Тем не менее, у 29 пациентов (10,4%) повышение ЛИИ КК имело место при отсутствии в ОАК воспалительных изменений (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, ускорение СОЭ).

При вычислении ЛИИ О повышение было выявлено у 96 из 280 больных ОГС (34,3%). При этом повышение значений ЛИИ О в интервале от 2,0 до 2,5 установлено у 52 больных (18,6% от всех больных и 54,2% от больных , имевших повышенный ЛИИ О); в интервале от 2,6 до 3,0 – у 20 пациентов (7,1% и 20,8% соответственно); в интервале от 3,1 до 3,5 – у 10 больных (3,6% и 10,4% соответственно); в интервале от 3,6 до 4,0 – у 8 больных (2,8% и 8,3% соответственно); в интервале от 4,1 до 5,0 – у 6 пациентов (2,2% и 6,3%).

Максимально высокое значение ЛИИ О составило 4,7 (у 1 больного). У 34 пациентов (12,1%) повышение ЛИИ О имело место при отсутствии в ОАК воспалительных изменений.

Сравнивая ЛИИ КК и ЛИИ О у больных ОГС можно отметить примерно равную частоту выявления случаев повышения этих индексов (в 33,6% для ЛИИ КК и в 34,3% для ЛИИ О). Эти цифры превышают частоту выявления лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в формуле ОАК (28,2% и 22,5% соответственно). И очень важно отметить, что у 10,4% пациентов при расчете ЛИИ КК и у 12,1% пациентов при расчете ЛИИ О повышенное значение этих индексов было установлено при отсутствии воспалительных изменений в ОАК. ЛИИ О значительно проще по формуле расчета, чем ЛИИ КК, и при этом ЛИИ О ненамного, но все-таки более информативен. Кроме того, ЛИИ О демонстрирует более равномерную градацию значений по рассмотренным интервалам, что может позволить врачу более точно ориентироваться в степени выраженности интоксикационного синдрома и в оценке динамики по ходу лечения. Тем не менее, нет оснований отказываться от ЛИИ КК. В проведенном исследовании было установлено повышение ЛИИ КК у 21 больного (7,5%), у которых значение ЛИИ О соответствовало норме. Впрочем, у 28 больных (10,0%) с повышенным ЛИИ О при расчете ЛИИ КК получалось нормальное значение. Оба индекса скорее дополняют друг друга, а их одновременный расчет расширяет информационное поле для врача.

При изучении ГПИ было установлено повышение значений у 133 больных ОГС, что составило 47,5%. Считая этот индекс модификацией ЛИИ КК, вполне объяснима его большая частота повышения, так как часть больных имела лейкоцитоз и/или ускорение СОЭ. При этом коэфф.Л и/или коэфф.СОЭ изменяли абсолютное значение ЛИИ КК в сторону еще большего повышения (максимально для ГПИ = 9,4 против 5,0 для ЛИИ КК), более точно отражая степень интоксикации у конкретного больного. В частности, превышение значения ГПИ над значением ЛИИ КК у одного и того же больного было выявлено у 67 пациентов (23,9% от общего количества пациентов с ОГС и 50,4% от числа больных с повышенным ГПИ). У 26 больных (9,3% и 19,5% соответственно) повышенное значение ГПИ и ЛИИ КК совпадали, а вот еще у 40 больных (14,3% и 30,1%) ГПИ был повышен при нормальном значении ЛИИ КК. Последнее обстоятельство расширяет диагностическую значимость расчета ГПИ наряду с ЛИИ КК.

Заключение.

Проведенное исследование клинико-гематологических параметров, как объективных критериев оценки интоксикационного синдрома у больных ОГС, прежде всего имело целью показать, что в настоящее время традиционная методика оценки данных ОАК становится все менее информативной. Наличие острого гнойного воспаления в нескольких ОНП часто не проявляется изменениями в ОАК в виде лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево и ускорения СОЭ. При изучении данных ОАК изменения в виде лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево встречались в 20% по каждому показателю, но далеко не всегда одновременно у одного больного. Несколько более информативным оказался параметр СОЭ,-

ускорение наблюдалось у трети пациентов. И опять таки далеко не всегда сочеталось с лейкоцитозом и палочкоядерным сдвигом в формуле.

Одновременное изменение всех трех указанных выше параметров имело место только у 9% больных, и не отмечено корреляции между объемом поражения (количеством воспаленных ОНП) и воспалительными изменениями в ОАК. Практическому врачу, таким образом, следует учитывать, что более вероятно можно ожидать изменений какого-то одного, возможно двух показателей в ОАК, чем всех упомянутых параметров одновременно. Наиболее чувствительным, хотя и наименее специфичным показателем является ускорение СОЭ. Невысокую специфичность последнего можно объяснить тем, что уже на этапе первичных симптомов ОРВИ происходит ускорение СОЭ, не связанное, естественно, с гнойным воспалением в ОНП, что делает прогностическое значение этого показателя в дальнейшей цепи развития симптомов менее значимым. Дополнительную возможность оценить интоксикацию при ОГС дает вычисление (исходя из ОАК) лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ КК, ЛИИ О, ГПИ). В частности, в ряде случаев при нормальных значениях ОАК у больных ОГС именно повышенные значения индексов указывают на наличие интоксикационной нагрузки («скрытая интоксикация», или эндотоксикоз).

Выводы.

1. У больных ОГС повышенные значения индексов интоксикации были выявлены: а) ЛИИ КК – в 33,6% случаев, б) ЛИИ О – в 34,3% случаев, в) ГПИ – в 47,5% случаев.

2. При отсутствии воспалительных изменений в ОАК (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускорение СОЭ) повышенные значения индексов были выявлены: а) ЛИИ КК – в 10,4% случаев, б) ЛИИ О – в 12,1% случаев.

3. ГПИ как модификация ЛИИ КК расширяет возможности оценки интоксикации, так как в 14,3% случаев повышенное значение ГПИ установлено при нормальных значениях ЛИИ КК.

4. Для более точной оценки интоксикационного синдрома при ОГС следует высчитывать все индексы, так как по данным проведенного исследования было установлено повышение ЛИИ КК при нормальном ЛИИ О в 7,5% случаев, а повышение ЛИИ О при нормальном ЛИИ КК в 10,0% случаев.

Литература

1. Бобров, В. М. Анализ патологического процесса риногенных орбитальных и внутричерепных осложнений, хирургическая тактика / В. М. Бобров // Российская оториноларингология. 2006. № 2. С. 27–31.
2. Бобров, В. М. Паратонзиллит: анализ показателей работы ЛОР-стационара / В. М. Бобров // Российская оториноларингология. 2007. № 6. С. 21–24.
3. Исследование системы крови в клинической практике / под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. М.: Триада-Х, 1997. 480 с.
4. Овчинников, А. Ю. Острый риносинусит как следствие перенесенной ОРВИ. Рациональное применение системной антибактериальной терапии / А. Ю. Овчинников, М. А. Панякина // Российская оториноларингология. 2006. № 5. С. 61–65.

5. Сакович, А. Р. Интоксикационный синдром при остром гнойном синусите: клинико-гематологическая оценка / А. Р. Сакович // Медицинская панорама. 2009. № 9. С. 102–104.

Репозиторий БГМУ