



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 2 (44) 2015
(апрель – июнь)

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Главный редактор:

Лызииков Анатолий Николаевич

Заместитель

главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна

Ответственный секретарь:

Чешик Игорь Анатольевич

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны:

главного редактора —

+375 232 74-10-62

заместителя главного редактора —

+375 232 74-21-60

ответственный секретарь —

+375 232 74-21-78

E-mail: journal@gsmu.by

Секретариат: В. П. Щербина

Редактор: Т. А. Соколова

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

Редакционная коллегия:

АНИЧКИН В. В. (Гомель)	ЛАТЫШЕВА В. Я. (Гомель)
БЕЛЯКОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	МЕЛЬНОВ С. Б. (Минск)
БОРТНОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	МИХАЙЛОВА Е. И. (Гомель)
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)	НАДЫРОВ Э. А. (Гомель)
ГАИН Ю. М. (Минск)	НАУМОВ А. Д. (Гомель)
ГРИЦУК А. И. (Гомель)	НОВИКОВА И. А. (Гомель)
ДЕЙКАЛО В. П. (Витебск)	ПИТКЕВИЧ Э. С. (Витебск)
ДУНДАРОВ З. А. (Гомель)	ПОТЕНКО В. В. (Гомель)
КАЛИНИН А. Л. (Гомель)	РУЗАНОВ Д. Ю. (Гомель)
КАРПОВ И. А. (Минск)	СОРОКА Н. Ф. (Минск)
КОЗЛОВСКИЙ А. А. (Гомель)	СТОЖАРОВ А. Н. (Минск)
КРЫЛОВ Ю. В. (Витебск)	СЫЧИК С. И. (Минск)
	ФИЛОНЮК В. А. (Минск)

Редакционный совет:

БЕЛОВ Ю. В. (Россия)	НОВИКОВ В. С. (Россия)
БОГДАН Е. Л. (Беларусь)	ПИНЕВИЧ Д. Л. (Беларусь)
ВОРОБЕЙ А. В. (Беларусь)	РЕШЕТНИКОВ В. А. (Россия)
ВЯЛКОВ А. И. (Россия)	РОЖКО А. В. (Беларусь)
ГЕРАСИМЕНКО М. А. (Беларусь)	СЕРДЮЧЕНКО Н. С. (Беларусь)
ДОРОСЕВИЧ А. Е. (Россия)	СИКОРСКИЙ А. В. (Беларусь)
КОВАЛЕВ А. И. (Россия)	СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Беларусь)
КОМОДО Н. (Италия)	ТАКАМУРА Н. (Япония)
КОСИНЕЦ А. Н. (Беларусь)	ТАРАБАН И. А. (Украина)
ЛАЗАРЕНКО В. А. (Россия)	ТРЕТЬЯК С. И. (Беларусь)
МЫШКИН Н. К. (Беларусь)	ЧИЖИК С. А. (Беларусь)
НЕЙЛСОН У. (США)	ШЕВЧУК В. Е. (Беларусь)
	ЩАСТНЫЙ А. Т. (Беларусь)

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А. Н. Барани, Т. М. Шаршакова, Г. Ф. Малиновский
Медико-социальные проблемы при анофтальмическом синдроме 4

В. А. Кривенчук, З. А. Дундаров
Варианты закрытия первичных асептических ран на лице и шее без натяжения 9

Г. В. Дивович, В. П. Дейкало
Ортопедические устройства для лечения врожденной косолапости 11

В. В. Казбанов, М. С. Баталов, А. А. Вишневский
Особенности биосовместимости и перспективы применения титановых имплантатов с алмазоподобными покрытиями на основе модифицированного углерода 16

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. В. Куроедов, Л. Д. Абышева, Р. В. Авдеев, А. С. Александров, А. С. Басинский, Е. А. Блюм, А. Ю. Брежнев, И. Р. Газизова, А. Б. Галимова, О. В. Гапонько, В. В. Гарькавенко, А. М. Гетманова, В. В. Городничий, М. С. Горшкова, А. А. Гусаревич, Д. А. Дорофеев, С. А. Жаворонков, П. Ч. Завадский, А. Б. Захидов, О. Г. Зверева, У. Р. Каримов, А. В. Кулик, С. Н. Ланин, Дж. Н. Ловпаче, И. А. Лоскутов, Е. В. Молчанова, Н. А. Нефедов, В. Ю. Огородникова, О. Н. Онуфрийчук, Е. Ю. Опенкова, С. Ю. Петров, Ю. И. Рожко, Т. А. Сиденко, Л. Б. Таиштитова, Н. Е. Фомин, М. С. Худжатова
Показатели офтальмотонуса на фоне различных схем местной гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой (многоцентровое исследование) 23

Т. А. Сикорская, А. М. Лукьянов
Оптимизация лекарственной терапии вульгарного стрептококк-ассоциированного псориаза 31

Е. А. Дикарева, А. В. Воропаева, Е. В. Макаренко, С. И. Пиманов
Значение генов *Helicobacter pylori* в развитии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств 27

Н. А. Филипцова, А. П. Сиваков, А. В. Макарыч, Т. С. Петренко
Влияние низкоинтенсивной магнитотерапии на про/антиоксидантный статус плазмы крови у пациентов с сахарным диабетом 41

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. Н. Лызииков, Б. Б. Осипов, А. Г. Скуратов, Д. А. Зиновкин, А. М. Михасев
Модель токсического поражения печени у кроликов 45

Н. Г. Мальцева, И. Л. Кравцова
Морфофункциональные особенности миокарда крыс-самцов при непродолжительном воздействии инкорпорированного ¹³⁷Cs 50

Е. М. Кадукова, Д. Г. Сташкевич, А. Д. Наумов
Влияние ионизирующего и неионизирующего излучений на поведение крыс-самок в тесте «Открытое поле» 55

Т. Н. Чубукова, Т. С. Угольник
Ориентировочно-исследовательское поведение крыс с различной продолжительностью жизни после острых нарушений мозгового кровообращения 59

Е. В. Воропаев, О. Ю. Баранов, А. А. Зяцьков, О. В. Осипкина
Подходы к оценке биологического возраста с помощью анализа митохондриальной ДНК 64

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

О.А. Иванцов
Эпидемиологическая характеристика острых нарушений мозгового кровообращения среди населения г. Гомеля и Гомельского района 68

Ю.Б. Запорованный
Временная нетрудоспособность, связанная с ВИЧ-инфекцией 73

А. А. Чешик, И. В. Веялкин, Э. А. Надыров
Риск развития злокачественных новообразований крови у различных категорий населения, пострадавшего в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС 78

Ю. М. Жученко
Общая оценка эффективности долговременных противорадиационных сельскохозяйственных мероприятий, реализованных в постчернобыльский период в Беларуси 81

Л. А. Чунихин, В. Н. Бортновский, А. А. Лабуда
Основа для составления тематических карт радонового потенциала на территории Гомельской и Могилёвской областей 86

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

С. А. Точило, Ю. Г. Никифорова, М. В. Резников
Применение инвазивного мониторинга гемодинамики у пациента с кардиогенным шоком 90

Г. В. Драгун, С. А. Сохар, Н. Н. Шибалева
Классическая форма синдрома Свита 94

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

М. Н. Стародубцева, Е. В. Воропаев, Д. Р. Петренёв, В. М. Мицура, Н. И. Егоренков
АСМ-диагностика патологии эритроцитов на основе физико-механического образа клеточной поверхности 99

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

A. N. Barash, T. M. Sharshakova, G. F. Malinovsky
Medical and social problems in anophthalmic syndrome..... 4

V. A. Krivenchuk, Z. A. Dundarov
Variants of primary aseptic wound healing on the face and neck without tension..... 9

G. V. Divovich, V. P. Deykalo
Orthopedic devices for treatment for congenital clubfoot.....11

V. V. Kazbanov, M. S. Batalov, A. A. Vishnevsky
The peculiarities of biocompatibility and potential applications of titanium implants with diamond-like coatings based on modified carbon.....16

CLINICAL MEDICINE

A. V. Kuroyedov, L. D. Abysheva, R. V. Avdeyev, A. S. Alexandrov, A. S. Basinsky, E. A. Blyum, A. Yu. Brezhnev, I. R. Gazizova, A. B. Galimova, O. V. Gaponko, V. V. Garkavenko, A. M. Getmanova, V. V. Gorodnichy, M. S. Gorshkova, A. A. Gusarevitch, D. A. Dorofeyev, S. A. Zhavoronkov, P. Ch. Zavadsky, A. B. Zakhidov, O. G. Zvereva, U. R. Karimov, A. V. Kulik, S. N. Lanin, J. N. Lovpache, I. A. Loskutov, E. V. Molchanova, N. A. Nefedov, V. Yu. Ogorodnikova, O. N. Onufrichuk, E. Yu. Openkova, S. Yu. Petrov, Yu. I. Rozhko, T. A. Sidenko, L. B. Tashtitova, N. E. Fomin, M. S. Khudzhatova
The parameters of intraocular pressure related to different schemes of local hypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (multicenter study).....23

T. A. Sikorskaya, A. M. Lukyanov
The optimizing drug therapy of streptococcus-associated psoriasis vulgaris.....31

E. A. Dikareva, A. V. Voropayeva, E. V. Makarenko, S. I. Pimanov
The role of the *Helicobacter pylori* genes in the development of gastropathy induced by intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.....37

N. A. Filiptsova, A. P. Sivakov, A. V. Makarchik, T. S. Petrenko
The effect of low-intensive magnetotherapy on the pro/antioxidant status of blood plasma in patients with diabetes mellitus.....41

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

A. N. Lyzikov, B. B. Osipov, A. G. Skuratov, D. A. Zinovkin, A. M. Mihasev
Modeling of toxic liver injury in rabbits45

Maltseva N. G., Kravtsova I. L.
Morphological and functional features of male rat myocardium in incorporated ¹³⁷Cs short-term exposure..... 50

E. M. Kadukova, D. G. Stashkevich, A. D. Naumov
The influence of ionizing and non-ionizing radiation on the behaviour of female rats in the «Open field» test 55

T. N. Chubukova, T. S. Ugolnick
The orienting and exploratory behavior of rats with different lifespan after acute disorders of cerebral circulation 59

E. V. Voropayev, O. Yu. Baranov, A. A. Zyatkov, O. V. Osipkina
Approaches to the assessment of the biological age by means of the mitochondrial DNA analysis 64

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

O. A. Ivantsov
The epidemiological characteristics of acute disorders of cerebral circulation in population of the city of Gomel and Gomel region 68

Yu. B. Zaporovanny
HIV-associated temporary disability 73

A. A. Cheshik, I. V. Veyalkin, E. A. Nadyrov
The risk for development of hematologic malignancies in different groups of the population affected by the Chernobyl disaster..... 78

Yu. M. Zhuchenko
The general estimation of efficiency of the long-term anti-radiation agricultural measures taken during the post-chernobyl period in Belarus..... 81

L. A. Chunikhin, V. A. Bortnovsky, A. A. Labuda
The basis for radon risk mapping in Gomel and Mogilev regions 86

CLINICAL CASE

S. A. Tochylo, Yu. G. Nikiforova, M. V. Reznikov
The application of invasive hemodynamic monitoring in patients with cardiogenic shock..... 90

G. V. Dragun, S. A. Sokhar, N. N. Shibayeva
The classical form of Sweet's syndrome 94

NEW TECHNOLOGIES

M. N. Starodubtseva, E. V. Voropayev, D. R. Petrenyov, V. M. Mitsura, N. I. Yegorenkov
AFM diagnostics of erythrocyte pathology based on the physical and mechanical image of cell surface 99

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 617.7:301
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ АНОФТАЛЬМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

А. Н. Бараш¹, Т. М. Шаршакова¹, Г. Ф. Малиновский²

¹Гомельский государственный медицинский университет
²Белорусская медицинская академия последиplomного образования, г. Минск

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме анофтальмического синдрома, социальной адаптации человека с данной патологией. Описываются основы формирования качественной опорно-двигательной культы с последующим достижением косметического эффекта с помощью глазного протезирования.

Ключевые слова: протезирование, анофтальм, эвисцерация, энуклеация, качество жизни, имплантат.

MEDICAL AND SOCIAL PROBLEMS IN ANOPHTHALMIC SYNDROME

A. N. Barash¹, T. M. Sharshakova¹, G. F. Malinovsky²

¹Gomel State Medical University
²Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk

National and foreign literature on the problem of anophthalmic syndrome and social adaptation of people with this pathology has been surveyed. The article describes bases of formation of a qualitative support-motor eyeball stump with the following achievement of cosmetic effect by means of eye prosthetics.

Key words: prosthetics, anophthalmic syndrome, evisceration, enucleation, quality of life, implant.

На современном этапе развития медицины качество жизни людей признается одним из ключевых понятий, включающим удовлетворенность человека своим физическим, психическим и социальным благополучием, и является важнейшим критерием общего благосостояния и здоровья населения [1, 23]. Глазное протезирование и эктопротезирование являются важным этапом реабилитации пациентов с анофтальмом [2].

Тяжелая офтальмопатология нередко приводит к необходимости удаления глазного яблока. Однако многие современные исследователи подчеркивают, что после его проведения значительно возрастает риск развития анофтальмического синдрома, сопровождающегося целым рядом косметических дефектов (уменьшение объема конъюнктивальной полости, глубокое расположение косметического протеза в орбите, неудовлетворительная его подвижность, углубление верхней орбито-пальпебральной борозды, опущение верхнего и отвисание нижнего века и др.) [3, 4], и считают удаление глазного яблока без создания опорно-двигательной культы «калечащей операцией» [3, 5]. Основопологающим фактором, от которого зависит косметический эффект индивидуального протезирования, является формирование качественной опорно-двигательной культы, создание которой после энуклеации возможно толь-

ко путем введения в полость глазницы имплантата, позволяющего восполнить недостающий объем глазничного органокомплекса [6, 7, 8].

По данным научных публикаций, на территории СНГ более 600 тыс. человек пользуются глазными протезами после энуклеации [9]. Число нуждающихся в глазном протезировании составляет в среднем 20,7–22,3 на 10 тыс. городского и сельского населения. В России свыше 12 тыс. пациентов ежегодно нуждаются в удалении слепых обезображивающих глаз с явлениями воспаления. В большинстве случаев данную категорию пациентов составляют люди трудоспособного возраста — до 40 лет, что обуславливает необходимость получения высоких косметических результатов операции [6].

Данные отечественных и зарубежных литературных источников свидетельствуют, что к потере глазного яблока чаще всего приводят травмы глаза, некомпенсированная болящая глаукома, воспалительные и врожденные процессы, злокачественные новообразования глаза [2, 3, 6]. По данным В. Л. Красильниковой, за период с 1999 по 2009 гг. в Республиканском офтальмологическом центре микрохирургии глаза, расположенном на базе учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница г. Минска», выполнено 276 энуклеаций.

Проведенный анализ причин удаления глазного яблока показал, что наибольший удельный вес составляют травмы органа зрения — 34,6–50 %, терминальная глаукома с выраженным болевым синдромом — 23,5 %, офтальмологические осложнения сахарного диабета — 18,4 %, онкологические заболевания глаз — 7,8 %. Возраст пациентов составил от 8 до 92 лет. Пластика глазницы с созданием подвижной опорно-двигательной культи, являющаяся основой для последующего адекватного подбора протеза, выполнена только в 52,8 % случаев [6].

Удаление глаза является тяжелой психологической, моральной и физической травмой для пациента, особенно для детей и женщин, провоцирует развитие у них таких личностных особенностей, как повышенная сензитивность, раздражительность, обидчивость, сопровождающихся чувством стыда, брезгливостью, опасениями негативных проявлений со стороны окружения, что приводит к сужению круга контактов, развитию самоуничужительных и суицидальных тенденций. Значительно осложняется адаптация человека, лишённого глаза, к окружающей среде, ограничивается возможность выбора профессии, часто утрачиваются профессиональные навыки. Внезапная потеря бинокулярного зрения, нарушение в оценке расстояния и глубины пространства вызывают трудности как при выполнении простых функций в быту, так и при производственной деятельности, что в итоге отрицательно отражается на психологическом статусе данной категории пациентов. Некоторые из них замыкаются в себе, другие предъявляют множество жалоб, носящих навязчивый характер, в связи с возникшим невротическим состоянием, что в ряде случаев требует консультирования психолога и лечения у невропатолога и психиатра. Тяжесть состояния может быть обусловлена возможностью сочетанного поражения различных структур глаза, длительностью и непредсказуемостью развития посттравматических процессов, трудностей в оценке показаний к проведению медицинских реабилитационных мероприятий. Протезирование глаза уменьшает психологическую травму, способствует быстрой реабилитации инвалидов с данной патологией [10].

Вышеуказанные обстоятельства, а также внезапная потеря зрения у данной категории пациентов оказывают помимо прочего значительное негативное влияние на весь комплекс социального функционирования человека (личного, профессионального, семейно-бытового), затрудняя его последующую реадaptацию к повседневной жизни, нередко приводя к необходимости смены своей профессии и даже к инвалидизации [3]. Возникающий после энуклеации психогенный стресс, по мнению М. М.

Шишкина, надолго «изолирует» больных от окружающего мира, что существенно отражается на их личностно-социальном статусе. Несовершенство глазного протезирования и обусловленные этим косметические дефекты способствуют формированию своего рода «комплекса неполноценности» у таких людей [3], качество жизни при этом резко снижается [3, 11, 12]. На сегодняшний день единственным методом медико-социальной реабилитации лиц с анофтальмом остается глазное протезирование в сочетании с реконструктивно-пластической хирургией опорно-двигательной культи [13].

В тех случаях, когда не удается восстановить анатомическую целостность глазного яблока, пациенту выполняются другие виды органосохраняющих операций, направленных на создание подвижной опорно-двигательной культи для достижения максимального косметического эффекта (эвисцерация, эвисцерознуклеация и др.), результат которых во многом обусловлен типом используемого имплантата.

Под органосохраняющей хирургией в офтальмотравматологии следует понимать комплекс современных микрохирургических мероприятий, направленных на максимальное сохранение хотя бы минимальных анатомо-функциональных и косметических характеристик поврежденного глаза, а также на создание условий для предупреждения развития посттравматической субатрофии глазного яблока и поддержание необходимого офтальмотонуса [12].

Органосохраняющая направленность современной офтальмологии ставит вопрос о выборе тактики оперативного лечения патологически измененного и утратившего зрительные функции органа зрения с целью создания опорно-двигательной культи, отвечающей косметическим требованиям. При этом степень медико-социальной реабилитации пациента, утратившего зрительные функции, во многом зависит от способа удаления патологически измененных оболочек глазного яблока и типа использованного для формирования опорно-двигательной культи имплантационного материала [12].

Однако, несмотря на всю важность проблемы, качество произведенных операций зачастую остается неудовлетворительным. Формирование опорно-двигательной культи производится не более чем в 20 % случаев [14, 15, 16]. Это, в свою очередь, ведет к получению низких косметических результатов и формированию анофтальмического синдрома [17]. Нередко даже с имплантатом у пациентов отмечается ограничение подвижности глазного протеза, наблюдается асимметрия между протезированной орбитой и здоровым глазом, что тяжело переживается пациентами и ведет к психологической травме. Большинство офтальмохирургов

считают энуклеацию довольно простой операцией и не уделяют должного внимания косметическому эффекту, и только ограниченное число специалистов постоянно ведет разработки по улучшению технологии эвисцероэнуклеации и поиск новых материалов для имплантатов.

Второй половиной успешного протезирования и хорошего косметического эффекта является правильный выбор имплантата. Наиболее распространенными из них в настоящее время являются аутотрансплантаты (изолированные жировые лоскуты и дермо-жировые имплантаты), аллотрансплантаты (подкожная жировая клетчатка стопы и реберный хрящ), эксплантаты (из пористого политетрафторэтилена, силиконовые, гидрогелевые, из углеродных композитов (карботекстим-М), кораллового и искусственного гидроксиапатита и др.) [3, 4, 6, 12]. Выбор имплантата является ведущим условием для достижения максимального косметического эффекта после подбора индивидуального тонкостенного протеза [12].

Наиболее существенным недостатком биологических материалов, используемых для формирования опорно-двигательной культи, является их частая резорбция, а твердые имплантаты склонны к обнажению, миграции и отторжению, так как они не имеют связи с теноновой капсулой и ее сосудами, что замедляет их васкуляризацию и приживаемость [18]. В нашей стране среди материалов для формирования опорной культи широкое распространение получили аутодермальножировые вкладыши и конструкции из композиционного материала на основе высокопористой алюмооксидной пенокерамики и нанокристаллическою гидроксиапатита. Недостатки жировых вкладышей — добавочная операция для взятия материала и то, что, по мнению некоторых авторов [6], культи, сформированная путем пересадки жировых или дермально-жировых имплантатов, склонна к значительному уменьшению за счет резорбции и сморщивания жира, что приводит к западению косметического протеза. Однако жир до сих пор используют в качестве имплантата [5, 19, 20, 21].

Для конструкций из композиционного материала на основе высокопористой алюмооксидной пенокерамики и нанокристаллическою гидроксиапатита [6] кроме высокой стоимости свойственны такие недостатки, как обнажение и отторжение, возможность инфицирования имплантата [22].

Все это дает основание утверждать, что создание мобильной опорно-двигательной культи и повышение косметического эффекта протезирования является актуальной и социально значимой проблемой, что обосновывает необходимость активно продолжать исследование этой темы, разработки оптимальной техноло-

гии эвисцероэнуклеации и поиск имплантата, отвечающего современным требованиям, а именно: используемый вкладыш-имплантат должен обеспечивать высокую подвижность формируемой культи, являться хорошей основой для глазного протеза, адекватно возмещать объем содержимого орбиты, иметь минимальные возможности к миграции, низкий удельный вес, не обладать канцерогенными свойствами, хорошо переноситься тканями, не вызывать аллергических реакций. В дополнение к этому имплантат должен быть выгоден с экономической точки зрения, прост в стерилизации, имплантации, универсален для энуклеации, эвисцерации и отсроченной имплантации. Значительный социальный и экономический ущерб, обусловленный обозначенной тяжелой офтальмопатологией, выдвигает проблему совершенствования организации медицинской помощи данной категории пациентов в число актуальных научно-практических задач здравоохранения. Своевременная и адекватная пластика глазницы после эвисцероэнуклеации позволяет повысить социальную активность пациентов с анофтальмом, снижает дополнительные затраты на медикаменты и труд врача при необходимости повторных операций и способствует повышению качества жизни пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Калинина, Т. В. Качество жизни населения как важнейшая составляющая общественного здоровья / Т. В. Калинина // Медицина. — 2008. — № 4. — С. 7–9.
2. Принципы и методы реабилитации больных с глазной патологией: сб. науч. тр. / Е. Н. Вериго [и др.]. — М., 1988. — С. 38–42.
3. Филатова, И. А. Анофтальм. Патология и лечение / И. А. Филатова. — М., 2007. — 213 с.
4. Николенко, В. П. Результаты использования орбитальных имплантатов из пористого политетрафторэтилена: тез. докл. VII съезда офтальмологов России / В. П. Николенко. — М., 2005. — С. 656.
5. Шиф, Л. В. Глазное протезирование / Л. В. Шиф. — М.: Медицина, 1981. — 16 с.
6. Красильникова, В. Л. Анофтальм и косметическое протезирование глазного яблока: учеб. пособие / В. Л. Красильникова. — Минск: БелМАПО, 2009. — 30 с.
7. Морозова, О. Д. Глазное протезирование после пластических операций / О. Д. Морозова // Вестн. офтальмол. — 1989. — Т. 105, № 5. — С. 16–19.
8. Callahan, A. Ophthalmic Plastic and Orbital Surgery / A. Callahan. — Birmingham, AL., Aesculapius, 1999.
9. Друянова, Ю. С. О методике протезирования атрофичных и субатрофичных глаз / Ю. С. Друянова // Вестн. офтальмол. — 1994. — № 3. — С. 39–40.
10. Разумовский, М. И. Медико-социальные проблемы офтальмопротезирования / М. И. Разумовский // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2004. — № 2. — С. 50–53.
11. Бойко, Э. В. Органосохранная хирургия при тяжелой травме глаза / Э. В. Бойко // Вестн. национальн. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. — 2011. — Т. 6, № 3. — С. 105–110.
12. Сосновский, С. В. Анализ отдаленных осложнений после формирования опорно-двигательной культи глазного яблока имплантатом из пористого политетрафторэтилена при задней эвисцерации / С. В. Сосновский // Вестн. национальн. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. — 2011. — Т. 7, № 1. — С. 42–45.
13. Гундорова, Р. А. Вопросы эпидемиологии и реабилитации лиц с анофтальмом на территории Российской Федерации / Р. А. Гундорова // Вестн. офтальмол. — 2007. — Т. 123, № 3. — С. 42–46.
14. Друянова, Ю. С. Формирование культи после энуклеации / Ю. С. Друянова // Вестн. офтальмол. — 1990. — Т. 106, № 6. — С. 28–29.

15. Неотложная помощь, реабилитация и лечение осложнений при травмах органа зрения в чрезвычайных ситуациях матер. науч.-практ. конф. / Е. С. Либман [и др.]. — М., 2003. — С. 5–8.

16. Филатова, И. А. Обнажение орбитальных имплантатов: причины и лечение / И. А. Филатова, М. Г. Катаев, А. Х. Харб // Вестн. офтальмол. — 2008. — Т. 124, № 3. — С. 36–42.

17. Филатова, И. А. Усовершенствованный метод удаления глазного яблока с рашеплением склеры / И. А. Филатова, М. З. Бера, А. Х. Харб // Офтальмохирургия. — 2007. — № 2. — С. 28–32.

18. O'Donnell, B. A. Enuclation versus evisceration / B. A. O'Donnell, R. Kersten, A. McNab // Clin. Experiment. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 33, № 1. — P. 5–9.

19. Аллотрасплантаты для офтальмохирургии / Э. Р. Мулдашев [и др.]. — Уфа, 1987. — С. 12–15.

20. Покровский, А. И. Многотомное руководство по глазным болезням / А. И. Покровский. — М., 1959. — Т. 4. — С. 70.

21. Сироткина, И. А. Актуальные проблемы клинической офтальмологии: тез. докл. науч.-практ. конф. / И. А. Сироткина. — Челябинск, 1999. — С. 213–214.

22. Лузьянина, В. В. Изучение свойств имплантатов для пластики опорно-двигательной глазной культи / В. В. Лузьянина // Вестн. ОГУ. — 2009. — № 12. — С. 84–87.

23. Шаршакова, Т. М. Опыт изучения качества жизни детей в развитых странах / Т. М. Шаршакова, Л. М. Злотникова, Л. Г. Соболева // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. 16-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского ун-та. — Гомель, 2007. — Вып. 7, Т. 4. — С. 121–124.

Поступила 08.05.2015

УДК 617.5-089.844

ВАРИАНТЫ ЗАКРЫТИЯ ПЕРВИЧНЫХ АСЕПТИЧЕСКИХ РАН НА ЛИЦЕ И ШЕЕ БЕЗ НАТЯЖЕНИЯ

В. А. Кривенчук¹, З. А. Дундаров²

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель

²Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре литературы дано описание различных методов закрытия раневых дефектов и проанализированы современные литературные данные о заживлении первичных асептических ран на лице и шее без натяжения.

Ключевые слова: раны, лицо, шея, первичные асептические раны.

VARIANTS OF PRIMARY ASEPTIC WOUND HEALING ON THE FACE AND NECK WITHOUT TENSION

V. A. Krivenchuk¹, Z. A. Dundarov²

¹Republican Research Center for Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel

²Gomel State Medical University

This review of literature describes different methods of wound defect healing and analyzes modern literature data on repairs of primary aseptic wounds on the face and neck without tension.

Key words: wounds, face, neck, primary aseptic wounds.

Любое хирургическое вмешательство начинается с оперативного доступа, что приводит к формированию раны и в последующем послеоперационного рубца. Это является биологической закономерностью, расценивается хирургом и пациентом как «неизбежное зло». В ряде случаев есть возможность «переноса» рубцов в наименее заметные места: волосистую часть кожи головы, подмышечную область при выполнении тиреоидэктомии, заушную область при удалении доброкачественных образований мягких тканей шеи. Возможно использование эндоскопической техники как для «переноса» рубцов, так и для уменьшения их протяженности. Однако указанные варианты возможны не всегда. Важной особенностью является длительность формирования рубцовой ткани: этот процесс может занимать не-

сколько месяцев, а иногда и лет. Только после этого возможна окончательная оценка рубца.

Известны разные варианты ведения раневого процесса. В ряде случаев хирург и пациент сталкиваются с открытой травмой тканей. Такая ситуация расценивается хирургом и пациентом как наступившее незапланированное повреждение и воспринимается как результат случайных обстоятельств. Одни пациенты предъявляют максимальные требования к шву раны, для других безразлично, какова протяженность и размеры рубца. При этом большая степень ответственности хирурга снимается именно за счет того, что повреждение получено при форс-мажорных обстоятельствах и в условиях антисептичности.

Есть иные случаи, когда ни пациент, ни хирург не уделяют пристального внимания качеству послеоперационного рубца: при экс-

тренных хирургических вмешательствах, при хирургическом лечении злокачественных новообразований, так как в этой ситуации речь идет о спасении жизни человека.

В обоих случаях на первое место выходит обеспечение заживления раны первичным натяжением без возникновения осложнений. Данное условие является важным критерием хирургической работы.

При выполнении оперативных вмешательств на щитовидной, паращитовидных железах, операциях на сосудах шеи у людей трудоспособного возраста, а также при выполнении пластических операций крайне важным условием является получение малозаметного рубца. Именно этой группе пациентов хирурги стремятся сформировать качественный рубец. В клинической практике получила распространение Ванкуверская шкала — Vancouver Scar Scale, которая учитывает васкуляризацию, пластичность, пигментацию и высоту рубца [1].

Необходимо отметить восприятие рубца: это субъективное понятие и оно может сильно различаться как у хирургов разных специальностей, так и у пациентов. Также важную роль в формировании рубца играют такие факторы, как объективные обстоятельства: атрауматизм вмешательства, направление рубца, натяжение тканей, масштабы и сложность операции, причины, связанные с пациентом [2].

Во второй половине XX в. отношение к рубцам, особенно на лице и шее, изменилось. Увеличилось количество пациентов, обратившихся в специализированные лечебные учреждения с рубцовыми дефектами кожи. В их структуре ведущее место занимают рубцы со значительно выраженными косметическими дефектами — гипертрофические и келоидные, которые формируются при обширных травматических повреждениях кожи, а также в результате хирургических вмешательств [1].

В формировании рубцов участвуют как клетки соединительной ткани (фибробласты), так и элементы внеклеточного матрикса — гелеобразная среда (с присоединенными к гиалурану цепями глюкозаминогликанов), коллагеновые и эластиновые волокна, сосуды микроциркуляторного русла. Рубцы различных участков тела, особенно на лице и шее, формируют косметические дефекты, существенно ограничивают подвижность кожи, вызывают зуд и болезненные ощущения, что существенно влияет на качество жизни пациентов, снижает их самооценку и приводит к развитию выраженных психо-эмоциональных расстройств [3, 4].

Классической моделью репаративной регенерации считается раневой процесс, протекающий в линейных резаных ранах, разновидностью которых являются операционные [5, 6].

При повышении защитных свойств тканей и ускорении процесса заживления число раневых осложнений уменьшается, а при осложненном процессе замедляется регенерация, увеличиваются сроки госпитализации больных и возрастает стоимость лечения [7, 8, 9]. На основании литературных данных выделяют следующие виды кожных ран: поверхностные — распространяющиеся до подкожной жировой клетчатки и глубокие — распространяющиеся глубже подкожной жировой клетчатки [2]. Все слои, включая фасции и мышцы, должны быть ушиты послойно [10], чем и достигается правильная эверсия краев раны [11].

Заккрытие раневых дефектов на сегодняшний день является важной хирургической проблемой. Изучение механизмов репаративной регенерации, оценка и прогнозирование раневого процесса, поиск способов, направленных на оптимизацию условий заживления операционных ран, имеют большое медико-социальное значение, так как открывают перспективы сокращения сроков лечения и реабилитации больных. Проблема лечения пациентов с рубцовыми дефектами кожи относится к одному из актуальных разделов медицины [2, 6, 8].

Продолжается поиск новых способов коррекции рубцов. Из общих воздействий применялись инъекции алоэ или стекловидного тела, оксигенотерапия, лечение пирогеналом. Однако более многочисленными и эффективными являются местные воздействия: применение гидрокортизона и его аналогов в виде мазей или инъекций, рентгенотерапия, лечение рубцов давящими повязками, криотерапия жидким азотом, лазеротерапия, применение силиконовых пластин и другие методы [2]. Литературные данные по келоидным рубцам малоинформативны, так как авторы приводят только хорошие результаты, чаще всего умалчивая о плохих, об ошибках и осложнениях [12].

К середине XX в. в цивилизованных странах мира отношение в обществе к рубцам, прежде всего на лице, начало изменяться. Этому послужило, с одной стороны, развитие пластической хирургии, с другой — внешний вид в жизни человека получил большую значимость, особенно среди актеров, телеведущих. Начали выполняться операции по поводу коррекции посттравматических и послеоперационных, послеожоговых рубцов [13]. Появилось много работ и исследований по коррекции келоидных рубцов [2, 3, 12].

Значительное число исследований касаются коррекции патологических рубцов: гипертрофических, келоидных и атрофических. Также много внимания уделяется и раневому процессу [2, 3, 6, 8, 12].

На сегодняшний день описано большое количество способов закрытия кожных ран: ушивание ран с использованием нитей, скобок из нержавеющей стали, кожного пластыря и тканевых адгезивов. Однако практический хирург затруднен в выборе оптимального способа закрытия раны в конкретной ситуации, поскольку имеются различные и противоречивые данные об эффективности предлагаемых способов для закрытия раневых дефектов [2, 10, 11, 13, 14].

При простом узловом шве достигается точное сближение соотносящихся тканевых элементов и краев раны [1]. Из преимуществ также отмечается гемостатичность в зоне шва, сохранение кровоснабжения в краях раны и простота выполнения [14]. Ряд авторов обращает внимание на положительный эстетический результат при данном виде закрытия раневого дефекта и создание эверсии раны [2, 14]. Другими авторами указывается достижение эверсии раны при зашивании глубоких слоев [10]. К недостаткам можно отнести незначительное выворачивание краев раны, что мало снижает натяжение краев раны; поэтому такой подход не является лучшим при ушивании ран на коже лица [11]. С другой стороны, имеются публикации о том, что ограниченная диссекция помогает снизить натяжение в области швов [10]. С этих позиций предыдущее утверждение является не всегда приемлемым, а в ряде ситуаций и противоречивым. К неоспоримым недостаткам данной методики относят компрессию тканей внутри петли с тенденцией к прорезыванию, ишемии и некрозу [14]. Также спорным недостатком является оставление «шовных меток», которые остаются после снятия швов на лице после 7 суток [14, 10].

Отдельно рассматриваются разновидности и модификации простых узловых швов: вертикальный матрацный шов (шов Мак-Миллана или Донати), непрерывный обвивной шов. При простоте выполнения непрерывный обвивной шов может усиливать ишемию в ране при большом натяжении ее краев. Эти виды швов рекомендованы рядом авторов для сведения краев кожной раны на лице под натяжением [11]. В данной клинической ситуации считаем нецелесообразным рассмотрение их отдельно от простого узлового шва.

Со времени разработки биodeградирующих нитей начали применяться неудаляемые внутрикожные швы. Они накладываются с использованием биологически инертного кожного материала для фиксации краев кожной раны в течение срока, превышающего период эпителизации кожной раны [13]. Все неудаляемые внутрикожные швы рядом авторов считаются более асептичными [14]. С другой стороны, оставление инородного материала в ране вы-

зывает сомнения в благоприятном заживлении раны. Для возникновения пустулы в эксперименте необходимо ввести 2 млн микроорганизмов *St. Pyogenes* [10]. Когда в ране есть погружные швы, экспериментально требуется всего 1000 микроорганизмов, чтобы вызвать выраженную реакцию воспаления с покраснением и отеком [10]. Из разновидностей погружных швов выделяют внеэпидермальный обратный узловый шов (по Эбади) и непрерывный внутрикожный шов. Внеэпидермальный обратный узловый шов является основным видом кожного шва в современной хирургии. Введение иглы начинают с глубокой поверхности дермы в направлении сзади (со стороны неушитой раны — вперед и вверх с выколом в поверхностном слое дермы). Затем на противоположном крае раны иглу проводят через соответствующие точки в обратном направлении. При завязывании такого шва все слои кожи точно сопоставляются, эпидермальный слой остается интактным, а узел располагается на определенной глубине от шва. Используется медленно рассасывающийся материал [13]. Также широко применяется непрерывный внутрикожный шов, который обеспечивает хорошее закрытие прямых ран. Хотя этот шов более сложный и дольше накладывается, при освоении он дает великолепные результаты [10]. Отмечается снижение болевых ощущений при использовании данных видов швов ввиду отсутствия давления на нервные окончания [14].

Рядом авторов описывается опыт применения скобок из нержавеющей стали. Находясь над поверхностью кожи, они слегка выворачивают края раны. Благодаря этому и наличию незначительной тканевой реакции на нержавеющую сталь скобки очень редко оставляют следы на коже. Они применимы для закрытия дефектов на коже волосистой части головы, обеспечивая их послойное закрытие [10, 11]. Данные об использовании скобок в других областях лица и шеи в литературных источниках не приводятся [2, 10, 11, 13, 14].

Привлекает внимание использование кожного пластыря для закрытия ран на лице и шее. Его распространенной разновидностью являются полоски «стери – стрип», основа которых выполнена из искусственного шелка. На нее нанесен липкий акриловый полимер большой молекулярной массы. Пластырь проницаем для воздуха и влаги, не проницаем для крови и инфекции [10]. Одни авторы рекомендуют использование кожного пластыря для усиления и разгрузки краев раны от 4 недель и более для предотвращения растяжения раны в областях с динамическим сокращением подлежащей мускулатуры [11]. Другие рекомендуют применять его после ушивания глубоких слоев, от-

мечая преимущество последних: уменьшение времени наложения и снятия, минимизация кожной реакции, отсутствие «кожных меток» и равномерное удержание раны в натяжении. К недостаткам можно отнести отклеивание при нанесении влаги, неподдержание эверсии раны, возможность удаления несознательными пациентами или детьми [10].

Одним из современных методов закрытия раневых дефектов является применение тканевых адгезивов для закрытия ран как травматических, так и хирургических. Многие авторы полагают, что они приобретут важную роль в лечении ран в силу легкости нанесения, упрощения ухода за раной и возможности получения лучших результатов при сравнении с традиционными швами. Применение этих материалов ограничивается цитотоксичностью продуктов их деградации — цианоацетата и формальдегида, хотя сейчас внедрены изделия со сниженной цитотоксичностью без формальдегида и цианоацетата. Использование тканевых адгезивов наиболее благоприятно в экстренных условиях из-за простоты закрытия раневых дефектов. Некоторые авторы считают, что между стандартным ушиванием раны и цианоакрилатной повязкой нет косметических различий, ключевым моментом в выборе являются характеристики раны; наиболее подходящими для этого типа адгезивов можно считать поверхностные раны без глубоких повреждений [11]. В других публикациях рекомендуют закрывать глубокие раны погружными швами и тканевыми адгезивами [10]. К преимуществам данного способа закрытия раневых дефектов можно отнести уменьшение времени работы с раной, заживление раны во влажной среде, отсутствие необходимости снятия швов, отсутствие «кожных меток», возможность контакта раны с влагой и равномерное удержание раны в натяжении. Недостатками являются неподдержание эверсии раны, возможность удаления несознательными пациентами или детьми, высокая стоимость адгезива, наличие «идеального гемостаза» [10].

На сегодняшний день при закрытии раневых дефектов имеется большое количество клинических ситуаций: инфицированность раневого процесса либо первичные асептические раны, закрытие раны без натяжения либо с натяжением. Последняя требует применения пластики местными тканями или отдаленной — с перемещением лоскута. Для всех этих случаев вероятнее всего понадобятся и разные варианты закрытия кожной раны. Особым случаем являются первичные асептические раны на лице и шее с динамическим сокращением подлежащей мускулатуры.

Несмотря на множество предлагаемых способов закрытия первичных асептических ран на лице и шее без натяжения с динамическим

сокращением подлежащей мускулатуры, в анализируемых литературных источниках не найдено сравнительной характеристики описанных способов. Данные о раневом процессе и качестве послеоперационного рубца носят в ряде случаев противоречивый характер. Важным аспектом, по мнению авторов, является сравнение заживления ран и формирования рубца при указанных выше способах с оценкой клинических, гистологических изменений и экономического эффекта. Интересным и перспективным будет исследование по изучению и выбору оптимального способа закрытия первичных асептических ран без натяжения на лице и шее с динамическим сокращением подлежащей мускулатуры для решения социально-значимой на сегодняшний день проблемы. Такая клиническая ситуация встречается при операциях на сосудах шеи, щитовидной и паращитовидных железах, при удалении доброкачественных образований мягких тканей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ковбев, М. В. Сравнительная оценка клинической эффективности лазерной шлифовки и лазерной перфорации поверхности рубца при лечении гипертрофических рубцов / М. В. Ковбев // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сибирского отд. РАМН. — 2011. — № 6. — С. 33–39.
2. Золтан, Я. Cicatrix Optima. Операционная техника и условия оптимального заживления ран / Я. Золтан. — Будапешт: Академия наук Венгрии, 1983. — 175 с.
3. Шакуров, И. Г. Психосоциальный статус и личностно-характерологические особенности пациентов с рубцовыми изменениями кожи / И. Г. Шакуров, И. Б. Глубокова, А. И. Табашникова // Вестник дерматологии и венерологии: науч.-практ. журнал. — 2009. — № 3. — С. 50–60.
4. What factors affect the quality of life of patients with keloids? / F. Furtado [et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. — 2009. — Vol. 55, № 6. — P. 700–704.
5. Кузин, М. И. Общие принципы лечения гнойных ран: метод. рекомендации / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. — М.: Медицина, 1990. — 28 с.
6. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. — М.: Медицина, 1990. — 591 с.
7. Васильев, С. А. Пластическая хирургия в онкологии / С. А. Васильев. — Челябинск: Изд-во ЧГМА, 2002. — 262 с.
8. Стручков, Ю. В. Прогнозирование и профилактика послеоперационных нагноений / Ю. В. Стручков. // Хирургия. — 1987. — № 7. — С. 119–123.
9. Contribution of cloned virulence factors from uropathogenic *Escherichia coli* strains to nephropathogenicity in an experimental rat pyelonephritis model / R. Marre [et al.] // Infect. Immun. — 1986. — № 54. — P. 761–767.
10. Курс пластической хирургии: рук-во для врачей. В 2 т. / под ред. К. П. Пшениснова. — Ярославль; Рыбинск: ОАО Рыбинский Дом печати, 2010. — 1419 с.
11. Пластическая и реконструктивная хирургия лица / под ред. А. Д. Пейпла; пер с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. — С. 435–452.
12. Болховитинова, Л. А. Келоидные рубцы / Л. А. Болховитинова, М. Н. Павлова. — М.: Медицина, 1977. — 136 с.
13. Белоусов, А. Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия / А. Е. Белоусов. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 744 с.
14. Сергиенко, В. С. Пластическая хирургия лица и шеи / В. С. Сергиенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 328 с.
15. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов / Г. Э. Карапетян [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 3. — С. 70–73.
16. Long-activated tissue bending for Excisional wound closure / M. Yao [и др.] // The British Journal of dermatology. — 2012. — Vol. 166, № 3. — P. 555–563.

17. Profyris, C. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. Part I. The molecular basis of scar formation / C. Profyris, C. Tziotziou, Do Vale I // *Academy Dermatology*. — 2012. — Vol. 66, № 1. — P. 1–12.
18. Tziotziou, C. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures / C. Tziotziou, C. Profyris, J. Sterling // *Academy Dermatology* — 2012. — Vol. 66, № 1. — P. 13–24.
19. Fractional CO₂ laser for the treatment of acne scars / T. Omi [et al.] // *Cosmet Dermatol*. — 2011. — Vol. 10, № 4. — P. 294–300.
20. Majid, I. Fractional CO₂ Laser Resurfacing as Monotherapy in the Treatment of Atrophic Facial Acne Scars / I. Majid, S. Imran // *Cutan Aesthet Surg*. — 2014. — Vol. 7, № 2. — P. 87–92.
21. Kar van de, A. L. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale / A. L. van de Kar // *Plast Reconstr Surg*. — 2005. — Vol. 116, № 2. — P. 314–322.
22. Lim, A. F. The embrace device significantly decreases scarring following scar revision surgery in a randomized controlled trial / A. F. Lim // *Plast Reconstr Surg*. — 2014. — Vol. 133, № 2. — P. 398–405.
23. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures / S. Monstrey [et al.] // *Plast Reconstr Aesthet Surg*. — 2014. — Vol. 67, № 8. — P. 1017–1025.
24. Flickinger, J. C. A radiobiological analysis of multicenter data for postoperative keloid radiotherapy / J. C. Flickinger // *Int J. Radiat Oncol Biol Phys*. — 2011. — Vol. 79, № 4. — P. 1164–1170.
25. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1 — evaluating the evidence / M. H. Gold [et al.] // *Dermatol Surg*. — 2014. — Vol. 40, № 8. — P. 817–824.
26. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 — algorithms for scar prevention and treatment / M. H. Gold [et al.] // *Dermatol Surg*. — 2014. — Vol. 40, № 8. — P. 825–831.
27. Obanko, J. F. Laser treatment for improvement and minimization of facial scars / J. F. Obanko, T. S. Alster // *Facial Plast Surg Clin North Am*. — 2011. — Vol. 19, № 3. — P. 527–542.
28. Pham, A. M. 1550-nm nonablative laser resurfacing for facial surgical scars / A. M. Pham, R. M. Greene // *Arch Facial Plast Surg*. — 2011. — Vol. 13, № 3. — P. 203–210.
29. Stiefel, D. Integra Artificial Skin for burn scar revision in adolescents and children / D. Stiefel, C. Schiestl, M. Meuli // *Burns*. — 2010. — Vol. 36, № 1. — P. 114–120.

Поступила 07.05.2015

УДК 616.727.2–001–08

ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ КОСОЛАПОСТИ

Г. В. Дивович, В. П. Дейкало

Гомельский государственный медицинский университет
Витебский государственный медицинский университет

Совершенствование методик консервативного и оперативного лечения врожденной косолапости неразрывно связано с созданием конструкций, ортопедических шин и аппаратов. В статье рассмотрены история создания и конструктивные особенности брейсов — устройств для фиксации и динамической коррекции стоп ребенка. В мире современные конструкции брейсов успешно используют после консервативного и оперативного лечения стоп для профилактики рецидивов элементов косолапости. Отмечены особенности и достоинства конструкции брейсов отечественного производства: универсальность, функциональность, гигиеничность, доступность.

Ключевые слова: врожденная косолапость, брейсы, фиксация стоп, коррекция стоп.

ORTHOPEDIC DEVICES FOR TREATMENT FOR CONGENITAL CLUBFOOT

G. V. Divovich, V. P. Deykalo

Gomel State Medical University
Vitebsk State Medical University

Improvement of conservative and operative methods of treatment for congenital clubfoot is inseparably linked with creation of constructions, orthopedic splints and devices. The article covers the history of creation and design features of braces — devices for fixing and dynamic correction of children's feet. Modern designs of braces are successfully used worldwide after conservative or operative treatment for clubfoot to prevent its relapses. The features and advantages of braces produced in Belarus are stated: their universality, functionality, hygienicity, affordability.

Key words: congenital clubfoot, brace, foot fixation, foot correction.

Введение

Разработка современных ортопедических средств для лечения врожденной косолапости решает ряд задач: создает альтернативу традиционному способу гипсовой фиксации, универсальный размер конструкции позволяет длительно использовать изделие, меняя только расходные элементы, не требуя сложных монтажных инструментов. Изделие не должно создавать дискомфорт при его

использовании, должно позволять выполнять гигиенические мероприятия по уходу за стопами, по возможности сохранять двигательную активность стоп при пользовании изделием, а также быть доступным и технически воспроизводимым.

Эволюция технологий лечения врожденной косолапости неразрывно связана с разработкой и совершенствованием конструкций ортопедических шин и аппаратов, обеспечивающих

фиксацию стоп ребенка и динамическую коррекцию элементов косолапости. В разные периоды аппараты для коррекции врожденной косолапости создавались и применялись для следующих целей: одномоментного устранения эквино-варусной деформации, постепенной коррекции элементов косолапости и дальнейшего удержания исправленной стопы, а также для фиксации стопы после ее предварительной коррекции гипсовыми повязками или оперативными вмешательствами для профилактики рецидивов деформации [1].

Первая группа аппаратов для одномоментной коррекции стоп использовалась в первой половине XX в. и сегодня представляет исторический интерес. К таким устройствам относятся простой деревянный клин König (рисунок 1, а), сложные редрессирующие аппараты, развивающие силу давления до 100 кг (Schultze,

Lange), а также пелотный остеокласт Alsberg (рисунок 1, б), редрессатор В. Ф. Трубникова и С. А. Решетило (рисунок 1, в).

Опыт использования этих аппаратов показал, что грубая одномоментная редрессация стоп при косолапости может привести к осложнениям с трагическими последствиями: необратимой травматизации мягких тканей и костей стопы, асептическим некрозам костей, разрывам и тромбозу кровеносных сосудов, требующим ампутации конечности.

Примерами второй группы изделий служат рычажная шина Taylor (рисунок 2, а), шина Venel (рисунок 2, б), сапоги Bardenheuer (рисунок 2, в), жгуто-кольцевые аппараты Sayre и Lucke (рисунок 2, г и д), шина Calot (рисунок 2, е), шина Browne с храповым механизмом (рисунок 2, ж), фанерная шина Б. Д. Абдуева (рисунок 2, з), корригирующая манжеточная шина В. Е. Голембо и Г. Е. Гена (рисунок 2, и).

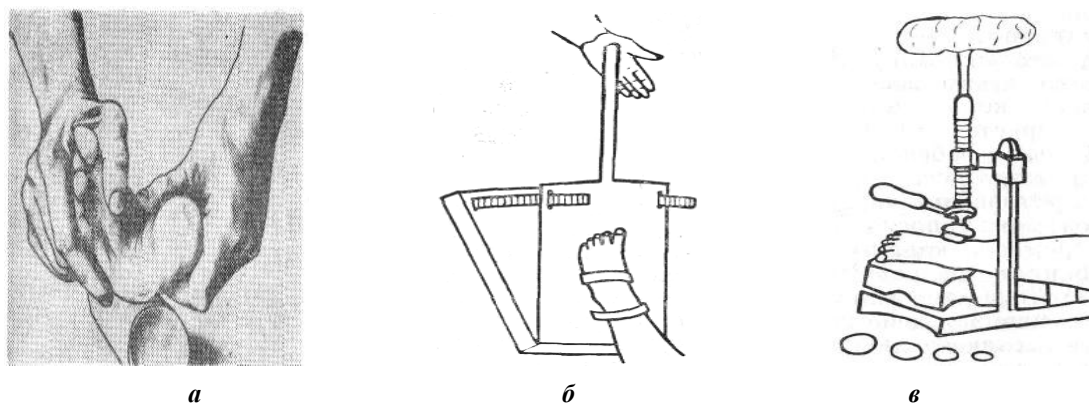


Рисунок 1 — Аппараты для одномоментной редрессации стоп при врожденной косолапости: а — клин König; б — остеокласт Alsberg; в — редрессатор В. Ф. Трубникова и С. А. Решетило

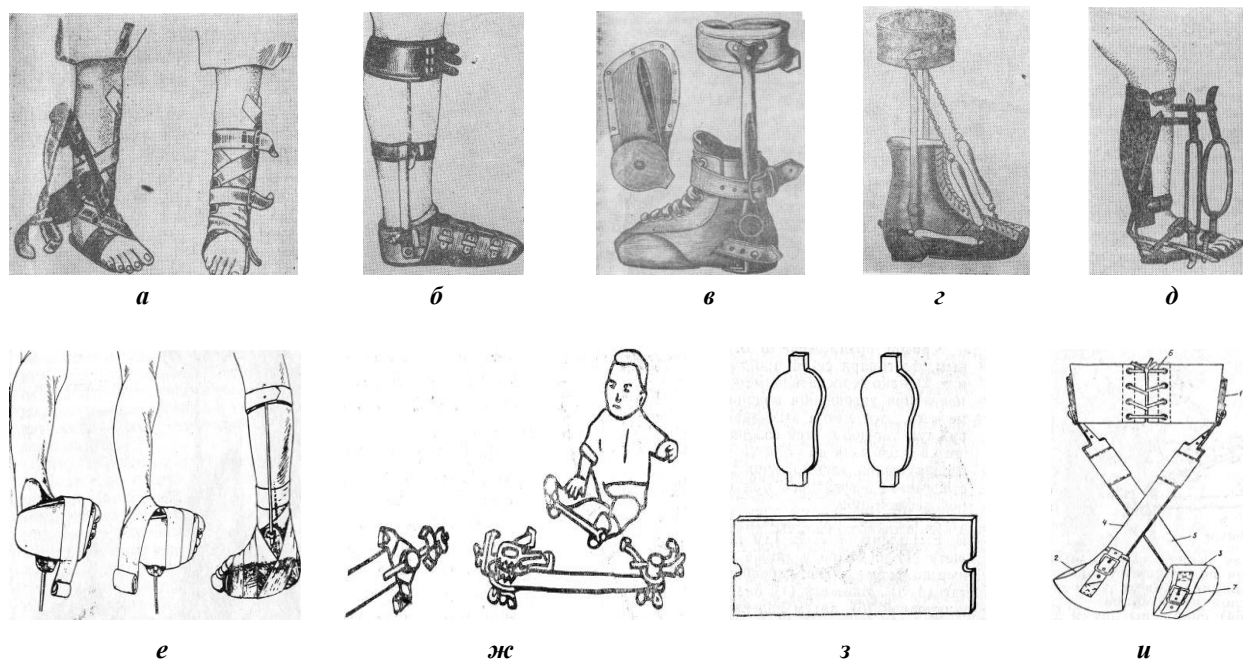


Рисунок 2 — Устройства для коррекции элементов косолапости и последующего удержания стопы:
 а — шина Taylor; б — шина Venel; в — сапоги Bardenheuer; г — аппарат Sayre; д — Аппарат Lucke;
 е — Шина Calot; ж — шина Browne; з — шина В. Д. Абдуева;
 и — шина В. Е. Голембо и Г. Е. Гена

Эти ортопедические приспособления не лишены недостатков. Среди них — невозможность полного устранения элементов приведения переднего отдела и эквинусной деформации стопы, невозможность жесткой фиксации пяточного отдела стопы в манжеточных шинах, сложность технологии изготовления пластинчато-ременных узлов и др. Перечисленные изделия за исключением шины Browne не вошли в широкую клиническую практику ввиду их недостаточной эффективности, конструктивной сложности и сложности применения.

Третья группа ортопедических приспособлений предназначена для удержания ранее

корригированной стопы с целью предотвращения рецидивов деформации. К этой группе относятся шина из пластического войлока (рисунок 3, а) и аналогичные шины и сапожки из пластических масс или из нитролака конструкций М. А. Блохина, Н. С. Андрушко, А. А. Наджафовой, войлочно-жестяная шина Beely (рисунок 3, б), шина Д. Е. Павленко и Г. Ф. Феоктистова (рисунок 3, в), корригирующий аппарат Meusel (рисунок 3, г).

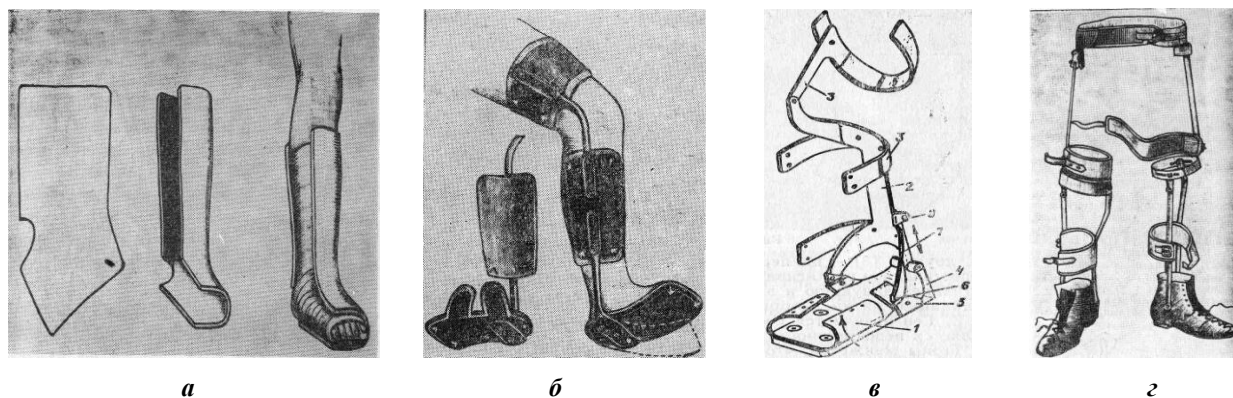


Рисунок 3 — Приспособления для удержания корригированной стопы:
 а — шина из пластического войлока; б — шина Beely; в — шина Д. Е. Павленко и Г. Ф. Феоктистова; г — аппарат Meusel

Сложные и громоздкие изделия этой группы также не являются оптимальными, поскольку препятствуют движениям в коленных суставах, а в аппарате Meusel и в тазобедренных. Изделия из термопластичных материалов, таких как нитролак и поливик, турбокаст, называемые турсорами, широко используются в ортопедии для удержания в состоянии коррекции различных деформаций конечностей, в том числе и после исправления элементов врожденной косолапости. Для удерживания стоп в положении достигнутой коррекции служат также различные ремненно-манжеточные шины для косолапости, а также ортопедическая обувь, связанная с шинными механизмами [2, 3]. Разработан многочисленный и разнообразный ассортимент стелечных изделий для исправления элементов косолапости. Они применяются в обычной обуви, лечебно-ортопедической обуви, а также в аппаратных механизмах.

Изучая формирование скелета в норме и возрастные особенности ног у детей с патологией, Х. З. Гафаров отметил наличие избыточных и патологических торсионных деформаций

костей стоп и голеней при врожденной косолапости [1]. Он разработал устройство для консервативного устранения всех элементов косолапости, в том числе торсионных у детей возрастной категории от 2 недель до полутора лет (рисунок 4). Устранение деформации в аппарате Гафарова производилось постепенно и атравматично. При этом движения в тазобедренном и коленном суставах сохранялись в полном объеме. Средние сроки лечения детей с легкой и средней степенью деформации стоп составляли 2–4 недели. Деформации стоп тяжелой степени с помощью аппарата устранялись в течение 5–6 недель. По достижении гиперкоррекции всех элементов косолапости аппарат снимался, стопа и голень фиксировались гипсовым сапожком еще 3–6 месяцев для профилактики рецидива.

Ортопедические конструкции второй и третьей групп составили основу разработок современных устройств брейсовых изделий для лечения врожденной косолапости. В ортопедии «брейс» (англ. *a brace* — скоба, распорка) — это специальное устройство для внешней фиксации

суставов, поддержания коррекции исправленной косолапости [4]. После консервативной или хирургической коррекции стоп брейсы являются единственным успешным методом профилактики рецидивов и эффективны в 90 % случаев. Съемные устройства должны фикси-

ровать стопы ребенка 23 часа в день не менее 3 месяцев, затем только ночью и во время сна в течение 4 лет. Ношение брейсов не вызывает задержки развития ребенка: сидеть, ползать и ходить он начинает одновременно со сверстниками.

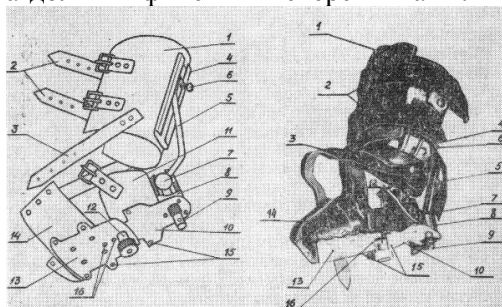


Рисунок 4 — Устройство для консервативного лечения косолапости Х. З. Гафарова

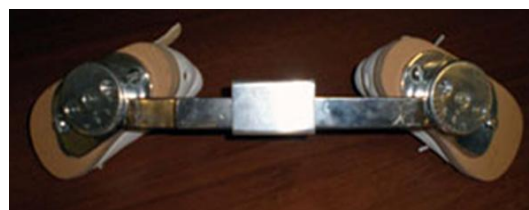
На мировом рынке ортопедических изделий существует широкий ассортимент брейсов для лечения врожденной косолапости [4, 5]. Наиболее популярные сегодня конструкции брейсов представлены на рисунке 5.

Брейсы «Медвежонок» (совместное производство городов Ярославля и Санкт-Петербурга, Россия) представляют собой достаточно прочное и эффективное ортопедическое изделие (рисунок 5, а), имеющее сертификат качества и разрешение на изготовление и продажу в России. Ортопедические салоны «Атлетика» в г. Ярославле реализуют брейсы российского производства (рисунок 5, б), использующие детскую обувь российской марки «Таши Орто», скрепленную раздвижным металлическим устройством.

Брейсы Markell, разработанные в США, отличаются более надежной фиксацией стоп, чем в ботинках «Таши Орто» за счет наличия язычка,

шнуровки и центральной застежки (рисунок 5, в). Брейсы Джона Митчелла (рисунок 5, г) (г. Айова, США) проектировались автором под руководством доктора И. Понсети. Они состоят из кожаных ботинок и пластмассовой подошвы, которая формируется по стопе ребенка. Обувь в брейсах имеет высокий и гибкий задник, в котором сделаны два отверстия для наблюдения за положением пятки. Недостаток брейсов Митчелла — их высокая стоимость (450–500 долларов США).

Брейсы «Alfa-Flex», выпускающиеся в Германии (рисунок 5, д), сертифицированы и разрешены Минздравом в России для лечения косолапости. Они имеют регулируемые параметры: длину шины между ботинками 180–300 мм, регулировку тыльной флексии от 5 до 15°, абдукцию ботинок в пределах 40–70°. Узел для настройки тыльной флексии выделяет конструкцию этих брейсов среди прочих.



а



б



Рисунок 5 — Внешний вид конструкций современных брейсов:
а — брейсы «Медвежонок»; б — брейсы ортопедического салона «Атлетика»; в — брейсы Markell;
г — Джона Митчелла; д — «Alfa-Flex»; е — «Eco-Star»; ж — брейсы Dobbs

Качественно исполненные конструкции брейсов «Eco-Star» (фирма SEMEDA, Германия) и брейсы Dobbs (США) (рисунок 5, е и ж), сочетающие в своих устройствах технические элементы разных фирм, успешно используются для лечения косолапости в странах Западной Европы и США. Особенности практического использования этих и многих других конструкций брейсов изложены в пособиях по лечению врожденной косолапости И. Понсети [5, 6].

В Украине сконструированы и производятся ООО «Делмед» (г. Харьков) брейс-аппараты для лечения врожденной косолапости [7]. Они состоят из пары ботинок, прикрепленных к регулируемой металлической планке (рисунок 6). Планка имеет разъемную систему, которая позволяет легко разъединять ботинки во время

переодевания ребенка. Внутренняя часть ботинка из мягкого полиэтилена сделана по форме стопы, застежки и наружная часть — из натуральной кожи. В ботинках сделаны отверстия для доступа воздуха.

В Республике Беларусь коллективом сотрудников Гомельского государственного медицинского университета, Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека и Республиканского унитарного предприятия «Белорусский протезно-ортопедический восстановительный центр» (РУП БПОВЦ) в 2010–2012 гг. разработано, запатентовано и в 2015 г. открыто производство импортозамещающего устройства для лечения врожденной косолапости у детей (рисунок 7) [8].



Рисунок 6 — Брейсы производства ООО «Делмед»



Рисунок 7 — Устройство для лечения врожденной косолапости у детей в Республике Беларусь

Белорусские брейсы отличаются наличием плавного поворотного механизма для наружной ротации стоп от 0 до 90°, а также возможностью постепенного разведения стоп за счет универсальной двухпластинчатой планки между ботинками. Ботинки-устройства для лечения врожденной косолапости у детей выполняются из доступных высококачественных материалов для изготовления ортопедической обуви. Ботинки имеют два способа фиксации стопы: шнуровка для самых маленьких размеров и ремни-застежки для остальных образцов.

Данная конструкция брейсов под техническим шифром «прочие изделия ортопедические» (ПНО-51) и ее разноразмерные модели изготавливаются в филиалах РУП БПОВЦ и доступны для граждан Республики Беларусь. Запатентованное изделие внесено в республиканский реестр ортопедических изделий, приобретаемых бесплатно инвалидами и по адресной помощи лицами, не имеющими группу инвалидности.

Заключение

Применение брейсовых устройств традиционно является способом лечения врожденной косолапости у детей до 4–5-летнего возраста. Устройство позволяет удерживать стопы в положении коррекции, достигнутой в результате лечения гипсовыми повязками или после открытых оперативных пособий, тем самым осуществляя профилактику рецидивов деформаций. В случаях развития рецидивов косолапости брейсы позволяют осуществлять эффективную ортезную ортопедическую поддержку после повторно исправленных деформаций стоп у пациентов.

Устройство является альтернативой длительного применения громоздких гипсовых повязок и жестких съемных туторов, оно предупреждает развитие контрактур в суставах стоп. Для обеспечения эффективной профилактики рецидивов врожденной косолапости в Республике Беларусь разработана конструкция и налажено производство брейсов. Новое изделие является качественным импортозамещающим ортопедическим устройством для долгосрочного лечения косолапости, что позволяет внедрить его в практику учреждений здравоохранения и включить в протоколы лечения и медицинской реабилитации пациентов с врожденной косолапостью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гафаров, Х. З. Лечение деформаций стоп у детей / Х. З. Гафаров. — Казань: Татарское книжное издательство, 1990. — 176 с.
2. Кригхофф, Р. Ортопедия / Р. Кригхофф. — М.: Медицина, 1984. — 232 с.
3. Многотомное руководство по ортопедии и травматологии: в 3 т. / редкол.: Н. П. Новаченко (гл. ред.) [и др.]. — М.: Медицина, 1967–1968. — Т. 1.
4. Косолапость: лечение по методу Понсети / И. Понсети [и др.] — Global HELP / интернет-ресурс. — Режим доступа: http://www.global-help.org/publications/books/help_cfponsetirussian.pdf.
5. Ponseti, I. V. Congenital Clubfoot Fundamental of treatment / I. V. Ponseti. — Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1996. — 140 p.
6. Вавилов, М. А. Все о брейсах / М. А. Вавилов; интернет-ресурс. — Режим доступа: <http://www.ortostepbaby.ru/107>; <http://www.rfasyar.ru/ponseti.html>; <https://www.google.by/search?q=http%3A%2F%2F>.
7. Брейсы аппарат для лечения косолапости — «Делмед» / интернет-ресурс. — Режим доступа: <http://delmed.livejournal.com/606.html>. <http://delmed.uaprom.net>.
8. Устройство для лечения врожденной косолапости у детей: пат. 8929 Респ. Беларусь, МПК51 А 61 F 5/37 / Г. В. Дивович [и др.]; заявители РНПЦ РМ и ЭЧ, РУП БПОВЦ. — заяв. № u 20120484 14.05.12; опубл. 28.02.13 // Афіцыйны бюл. / Нац. Цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2013. — № 1. — С. 155–156.

Поступила 28.04.2015

ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ С АЛМАЗОПОДОБНЫМИ ПОКРЫТИЯМИ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО УГЛЕРОДА

В. В. Казбанов, М. С. Баталов, А. А. Вишнеvский

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, Российская Федерация

Цель: изучить информацию о результатах применения алмазоподобных покрытий в медицинской практике.

Материалы и методы. Проведен анализ доступных в базе Medline и сети Internet научных статей на английском и русском языках по запросам «алмазоподобные покрытия», «применение алмазоподобных покрытий», «биосовместимость алмазоподобных покрытий». В ходе поиска просмотрено около 800 источников патентной и научно-медицинской информации. Для дальнейшего анализа отобрано 17 единиц патентной информации и 44 единицы научно-медицинской информации.

Результаты. Систематизированы современные сведения о результатах применения алмазоподобных покрытий в эксперименте и клинической практике, их уникальных свойствах. Наряду с данными о неудачных попытках использования имплантатов с алмазоподобными покрытиями в научных публикациях имеется описание большого количества экспериментов и случаев в клинической практике и о положительных результатах.

Заключение. Существует необходимость в проведении большего количества как доклинических, так и клинических исследований по использованию имплантатов с алмазоподобными покрытиями.

Ключевые слова: алмазоподобный углерод, имплантаты, биосовместимые покрытия, ортопедия.

THE PECULIARITIES OF BIOCOMPATIBILITY AND POTENTIAL APPLICATIONS OF TITANIUM IMPLANTS WITH DIAMOND-LIKE COATINGS BASED ON MODIFIED CARBON

V. V. Kazbanov, M. S. Batalov, A. A. Vishnevsky

Saint-Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Russian Federation

The aim of the research is to study modern data on results of medical application of diamond-like coatings.

Material and methods. We have reviewed scientific English and Russian-language articles available in the Medline database and on the Internet meeting enquiries «diamond-like coating», «application of diamond-like coatings», «biocompatibility of diamond-like coatings». In the course of the search we looked through about 800 sources of patent and scientific medical information and selected 17 units of patent information and 44 units of scientific medical information for further study.

Results. We systematized modern data on the results of the experimental and clinical application of diamond-like coatings, their unique properties. Together with description of failed cases of the application of implants with diamond-like coatings, there are a large number of experiments and cases with positive results in clinical practice.

Conclusion. A large number of both preclinical and clinical studies on the application of diamond-like coated implants are needed.

Key words: diamond-like carbon, implants, biocompatible coatings, orthopedics.

В настоящее время возрос интерес к проблемам улучшения качества и увеличения продолжительности жизни человека. По данным ООН, доля людей пожилого возраста в составе населения развитых стран уже доходит до 20 %, а к 2050 г. достигнет 30 %. В менее развитых регионах мира доля пожилых лиц в настоящее время составляет лишь 8 процентов, однако, согласно прогнозам, к 2050 г. на нее будет приходиться пятая часть всего населения. В настоящее время средний возраст мирового населения составляет 28 лет. В следующие 40 лет он, вероятно, увеличится на 10 лет и к 2050 г. достигнет 38 лет. Пока имеет место тенденция к снижению смертности в пожилом возрасте и сохраняются низкие показатели рождаемости, доля населения пожилого возраста будет продолжать увеличиваться [1].

В то же время, по данным ВОЗ, травмы и несчастные случаи составляют около 12 % от

общего числа заболеваний. От травм по-прежнему погибают 5 млн человек в год. В результате дорожно-транспортных происшествий в 2012 г. ежедневно погибали почти 3500 человек, примерно на 600 человек больше, чем в 2000 г., что поставило их в число 10 ведущих причин смерти в 2012 г. [2]. Это почти 9 % от общего числа смертей. Травматизм является третьей по значимости причиной смертности и основной причиной в возрасте 1–40 лет [3].

С целью сохранения жизни, улучшения ее качества и увеличения продолжительности закономерно возникла необходимость в проведении оперативных вмешательств по восстановлению или замене поврежденных органов и тканей при травмах, для чего необходимы качественные имплантаты, важными характеристиками которых являются безопасность для человека и длительный срок эксплуатации.

Если в мире в 2002 г. в имплантатах нуждались 4,9 млн человек, то в 2010 г. их количество возросло до 39,7 млн [4]. Только в Англии и Уэльсе в 2010 г. было проведено 166 тыс. операций на бедре и коленном суставе, для сравнения: в 2009 г. их было 114497, а в 2008 г. — 109825 [5]. Искусственные биоматериалы позволяют решить проблему восстановления утраченных органом функций [6]. Существующая средняя продолжительность срока эксплуатации имплантата в 15 лет больше не устраивает ни население, ни систему здравоохранения. Старение населения и задачи здравоохранения по улучшению качества жизни обуславливают необходимость 30–40-летнего срока эксплуатации имплантатов [5]. Возрастающие запросы практического здравоохранения стимулируют проведение научных исследований.

Проведение подобных исследований становится возможным благодаря достижениям медицинского материаловедения, которое сформировалось как научное направление с 1975 г. в целях теоретического изучения, создания и практического применения материалов, приборов и изделий и технологий для биологии и медицины [7].

Медицинское материаловедение включает разработку и исследование материалов, которые применяются в медицине, создаются с целью компенсации утраты органов или тканей. Предметом неорганического медицинского материаловедения являются металлы или металлические сплавы в виде несущих конструкций или диагностических препаратов; оксидные материалы, в том числе и кальцийфосфатные, предназначенные для лечения дефектов костной ткани или культивирования клеточных культур [8].

Биоматериал должен быть биосовместимым и может быть биодеградируемым [9]. Биосовместимые материалы — это материалы, имеющие небиологическое происхождение и применяемые в медицине для достижения взаимодействия с биологической системой. Они обладают способностью функционировать при соответствующей реакции организма хозяина в конкретном случае применения, не вызывая воспаления или некроза окружающих тканей. Биосовместимые материалы и устройства действуют или функционируют гармонично и согласованно при нахождении в контакте или внутри живого тела, не вызывая серьезных заболеваний или осложнений.

Биосовместимость материалов включает:

1) иммунологическую совместимость, которая связана, главным образом, с подбором совместимых по антигенам тканей, клеток, биоинженерных конструкций;

2) морфофункциональную совместимость (встраивание, интеграция с окружающими тканями);

3) биомеханическую совместимость (способность выдерживать механические, гидродинамические и иные виды нагрузки) [10].

Биосовместимость — это сложное избирательное свойство организма, в котором опосредована возможность сосуществования биоматериала и биосистемы с сохранением всех функций ткани и ее способности к регенерации [11]. Применение биоматериалов становится жизненно необходимым вследствие их особенного влияния на качество и продолжительность жизни человека. Имплантаты не должны вызывать местной воспалительной реакции, системных патологических процессов, усиливать осложнения, обязаны сохранять заявленные свойства в течение срока эксплуатации [12].

Множество медицинских устройств, таких как тазобедренные и коленные суставы, коронарные стенты, сердечные клапаны, интраокулярные линзы имплантируются в тело человека. Физиологические жидкости содержат около 1 % NaCl и представляют собой агрессивную среду для имплантатов. Суставные имплантаты подвергаются износу скольжения. Взаимодействие имплантатов с клетками организма, продуктами коррозии и дебрисом износа может оказать неблагоприятное воздействие и на организм, и на имплантаты. В определенных случаях контролируемое взаимодействие имплантата с биологической средой является полезным, например, для стимулирования роста костных клеток на имплантатах [13].

Металлические имплантаты могут освобождать ионы металлов и дебрис в окружающие ткани, что может привести к остеолизису (резорбции кости, потере), ослаблению и отказу имплантата. Тазобедренные и коленные имплантаты взаимодействуют с тканями скользящими движениями, которые могут вызвать износ контактирующих поверхностей. Частицы материалов, образующиеся при износе, могут быть причиной развития воспаления тканей и приводить к остеолизису вокруг имплантата. Асептическая нестабильность фиксации служит одной из причин развития неудач при протезировании суставов [14, 15]. Покрытие имплантатов защитными пленками, которые способствуют уменьшению коррозии и износа, могут предотвращать или облегчать проблемы, описанные выше, и продлить срок службы имплантатов. Алмазоподобный углерод (diamond-like carbon) (DLC) характеризуется химической инертностью, коррозионной и износостойкостью [16] и, по-видимому, является наилучшим материалом для покрытия имплантатов. Его использование для защиты имплантатов было предложено еще в начале 1990-х гг. [17, 18]. Существует два основных способа применения таких покрытий: их отличные трибологические

свойства используются при трении в областях крупных суставов и они могут служить в качестве биоинертного барьерного слоя на имплантатах, изготовленных из материалов, способных вызвать негативную реакцию организма (например, сплавы, содержащие никель, TiAlV и т. д.). В последнем случае они могут исключить процесс высвобождения растворимых продуктов коррозии в окружающую среду тела.

Алмазоподобные покрытия состоят из атомов углерода как с алмазоподобными, так и с графитоподобными связями, что существенно повышает ресурс использования изделий с подобным напылением. Такие аморфные углеродные покрытия, обладающие твердостью алмаза и коэффициентом трения графита, можно наносить в широком диапазоне температур, вплоть до комнатной, на различные материалы: металлы, керамику, стекло, пластмассы [19].

Впервые алмазоподобные пленки были получены осаждением из пучков ионов углерода. Пленки состояли практически полностью из атомов углерода (*a*-C пленки) с алмазной гибридизацией валентных электронов (*sp*³-гибридизация), но размеры кристаллографически упорядоченных областей не превышали несколько десятков нанометров. В настоящее время пленки из алмазоподобного углерода (DLC) представляют собой смесь *sp*²- и *sp*³-углеродных связей высокой энергии. В научных публикациях имеются сообщения о получении углеродных пленок в радиочастотной плазме [20], плазме дугового разряда, в пламени ацетиленовой горелки и в барьерном разряде, при атмосферном давлении и другими способами [21].

Содержание водорода в пленках варьирует до 40 %. Благодаря его аморфной структуре DLC-пленки легко легируются различными элементами, это обуславливает широкий спектр их свойств.

DeVaquey впервые использовал для протезирования имплантат аортального клапана, покрытый DLC [21].

Биосовместимость DLC была изучена еще в начале 90-х годов при применении культуральных методов исследования при экспозиции имплантатов в культуре человеческих фибробластов и остеобластоподобных клеток, а также при вживлении имплантатов лабораторным животным [21]. Проведенные исследования показывают мощный потенциал DLC-пленок и их модификаций в качестве защитных покрытий для улучшения характеристик биомедицинских устройств. Было показано, что использование пленок дает возможность улучшить эксплуатационные характеристики суставных и коронарных имплантатов. Были также исследованы возможности использования DLC-покрытий для пластмассовых изде-

лий медицинского назначения, таких как зонды, катетеры, дренажные трубки, полимерные контактные линзы, было показано, что алмазоподобные покрытия обеспечивают дополнительную жесткость изделию и добавляют антибактериальные свойства, препятствуют размножению микроорганизмов [21].

Исследования in vitro

DLC известен своей химической инертностью в его взаимодействии с биологической средой [16]. Большинство исследований биосовместимости DLC-пленок были проведены в лабораторных условиях при моделировании условий различных сред организма. Эти среды включают макрофальные клетки, фибробласты соединительной ткани, остеобласты. Биоинертность была подтверждена в различных исследованиях [22–26]. Например, исследования *in vitro* в пробирке показали, что при взаимодействии мышинных перитонеальных макрофагов с DLC-покрытием воспалительные реакции в клетках не возникают [22]. Исследования взаимодействия DLC-покрытий со всеми видами клеток, полученных из тканей, которые окружают сустав (макрофаги, фибробласты и остеобласты), не выявили доказательств цитотоксичности DLC-покрытия. Клетки, выращенные на подложках с покрытием, демонстрировали нормальный рост и морфологию [22]. DLC-покрытия показали хорошую биосовместимость с моноцитами крови, что очень важно, так как моноциты крови могут контролировать воспалительную реакцию и повлиять на остеоинтеграцию имплантатов. DLC-пленки, осажденные с помощью ионного пучка на полистироловые чашки для тканевых культур, сравнивались с непокрытыми чашками, содержащими культуры остеобластов. Влияние DLC-покрытия на метаболизм остеобластов оценивался по уровню продукции трех остеобласт-специфических маркеров: щелочной фосфатазы, остеокальцина и коллагена II типа, было установлено, что DLC-покрытие не оказывало вредного воздействия на любой из измеряемых параметров [26].

Для хорошего контакта кости с имплантатом необходимо, чтобы клетки кости — остеобласты распространялись по поверхности имплантата. В экспериментах было показано, что остеобласты хорошо прикрепляются к DLC-покрытию [24, 25]. Лабораторные тесты *in vitro* с использованием мышинных фибробластов показали, что DLC, нанесенный на сплав Ti, имеет низкий уровень цитотоксичности и действует как диффузионный барьер между титановым сплавом (который в противном случае вызвал смерть многих видов клеток) и фибробластами [15]. Испытания показали хорошую адгезию и распространение фибробластов на поверхности DLC.

Стенты коронарных артерий, используемые для предотвращения рестеноза (повторного сужения) артерий после коронарной ангиопластики, могут вызвать активацию тромбоцитов в контакте с кровью, которые могут, в свою очередь, быть триггером тромбоза. Эффект стентов с DLC покрытием на уменьшение активации тромбоцитов был оценен *in vitro* путем проведения сравнения стентов из нержавеющей стали 316L с покрытием алмазоподобным углеродом и без него [27]. Исследования показали, что DLC не влияет на уровень пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток и не имеет цитотоксических эффектов. Анализ антигенов тромбоцитов в модели циркулирующего контура при проточной цитометрии показал, что активация тромбоцитов была значительно снижена в образцах стентов с DLC-покрытием по сравнению со стентами без покрытия, что указывает на лучшую биосовместимость DLC-покрытых стентов [27]. Кроме того, методами атомной спектроскопии было обнаружено значительное количество ионов никеля и хрома в плазме при хранении в ней в течение 96 часов металлических стентов без DLC-покрытия по сравнению с покрытыми образцами [27].

Исследования *in vivo*

Исследований биосовместимости алмазоподобных покрытий *in vivo* значительно меньше, чем лабораторных. В одной из статей [15] сообщается об эксперименте, в ходе которого в кортикальную часть кости и мышечную ткань овец вживлялся цилиндрический имплант из стальной нержавеющей стали размером 4×12 мм, покрытый алмазоподобным углеродом [15]. Авторами было показано, что DLC-покрытые имплантаты не оказывали макроскопического вредного воздействия ни на костную ткань, ни на мышечную. В другом аналогичном исследовании [26] были оценены гистологические последствия внедрения DLC-имплантатов через 90 дней, после операции. Также была показана хорошая биосовместимость материалов на гистологическом уровне.

Еще в одном экспериментальном исследовании был проведен сравнительный анализ токсического эффекта при вживлении имплантатов из различных металлов (циркония, алюминия и титана) с покрытием DLC в голень крыс [28]. Спустя 1 месяц обнаружено, что алюминиевые имплантаты с покрытием оказывали выраженный токсический эффект на окружающие ткани, в то время как приживление циркониевого имплантата, покрытого алмазоподобным углеродом, было наилучшим по сравнению с титановыми.

Исследования *in vivo* коронарных стентов с покрытием с алмазоподобными нанокompозитами (DLN) показали результаты, аналогич-

ные исследованиям *in vitro*. Стенты были имплантированы в коронарные артерии свиней и изучены через 6 недель. Результаты показали, что DLN-покрытые стенты были биосовместимыми и их вживление приводило к снижению тромбообразования [29].

Имеются единичные наблюдения, показывающие эффективность клинического использования DLC-имплантатов в травматологии [23]. DLC-покрытые стальные стержни были применены при остеосинтезе сложного перелома. Через 7 месяцев было обнаружено, что новое покрытие предотвратило коррозию металлических стержней и явления металлоза.

Химические и механические свойства имплантатов

Адгезия. Необходимым условием для использования DLC в качестве покрытия для имплантатов является хорошая адгезия обычно сильно нагружаемых пленок к материалам имплантата. Один из способов улучшения адгезии DLC к металлам, особенно тем, которые образуют силициды, является использование промежуточного пограничного слоя Si между металлом и DLC-покрытием [28, 30]. Адгезия DLC-пленок к различным металлическим субстратам может быть улучшена с помощью промежуточного слоя хрома или тантала [30]. Необходимая адгезия тонких пленок DLC-покрытия также может быть достигнута путем регулировки параметров осаждения.

Изнашивание. Большинство имплантатов используется для восстановления бедренных и коленных суставов. Из-за сложных движений в ортопедических суставах характеристики износа этих типов имплантатов и то, как на них влияют покрытия и трибологические свойства среды суставов, должны быть исследованы на модели суставов [15, 31]. Тем не менее много базовых трибологических исследований DLC-покрытых имплантатов были проведены с использованием обычных триботестов. Кроме того, трибологические характеристики должны быть исследованы в среде смазочных жидкостей живого организма.

Износ полиэтилена сверхвысокой молекулярной плотности (UHMWPE) вертлужного компонента бедренного имплантата является существенной клинической проблемой и выступает фактором, ограничивающим срок службы имплантата. Образование дебриса может приводить к побочным реакциям прилежащих тканей, а также к интенсивной гибели кости вокруг имплантата и, следовательно, ослаблению фиксации, поэтому остается основной клинической проблемой в ортопедической имплантологии [31, 32].

Частицы костного цемента, которые используются для установки имплантата, могут повреждать металлическую головку бедра, цара-

пины в металлической головке приводят к быстрому износу сверхвысокомолекулярного полиэтилена. Скорость износа UHMWPE, соприкасающегося с поврежденной DLC-покрытой поверхностью была, в 7 раз выше, чем соприкасающегося с неповрежденной DLC-покрытой поверхностью, и результаты оказались в 50 раз более высокими, чем при исследовании непокрытых DLC-поверхностей [32]. Это различие принято считать результатом гораздо меньшей высоты выступа, сформированного на сторонах царапин в DLC-покрытых поверхностях, чем в тех, что образуются на непокрытой поверхности металла.

В аналогичном исследовании скорости износа UHMWPE-штифтов при трении о DLC-покрытыми имплантатами из Ti6Al4V-сплава было установлено, что скорость износа в несколько раз ниже, чем при трении об имплантат из непокрытого сплава [33]. Снижение скорости износа можно объяснить более низким трением UHMWPE с DLC-покрытыми имплантатами по сравнению с металлом и предотвращением окисления металлической поверхности, покрытой DLC.

Ортопедическое применение DLC-покрытий

В последние десятилетия было проведено много исследований по покрытию ортопедических материалов и изучению скорости изнашивания твердых покрытий.

Инертность, устойчивость к коррозии и износу, высокая твердость, низкий коэффициент трения, а также биосовместимость DLC-пленок обуславливают интерес к их использованию в качестве биоматериала в ортопедической практике. Основная проблема при протезировании суставов заключается в износе имплантатов и их коррозии во время долгосрочного использования. В результате износа образуется дебрис и обломки металла, которые обуславливают воспаление тканей, остеолит, и наконец, ослабление имплантатов. При наличии двух материалов, поверхности скольжения которых друг против друга находятся в относительном движении, материал, имеющий более низкую твердость, оказывается более изношен. Материалы также вступают в контакт с жидкостями организма человека. Таким образом, для протезирования суставов материал покрытия должен быть достаточно твердым и инертными, чтобы предотвратить изнашивание и коррозию.

В то же время встречаются сообщения о неисправности ортопедических имплантатов с DLC-покрытием. Для примера: швейцарская компания «Implant Design AG» пыталась применить алмазоподобный нанокompозит (DLN) для покрытия имплантата коленного сустава, находящегося в паре против имплантата вертлужной впадины из сверхвысокомолекулярного полиэтилена, но была вынуждена остановить его

использование из-за чрезмерного износа и скалывания материалов протеза. Кроме того, клинические тесты показали, что количество отказов Ti-6Al-4V-имплантатов головки бедренной кости с DLC-покрытием значительно выше, чем головки бедренной кости из алюминия [34]. Чтобы понять неудачи в клинических испытаниях, следует также рассмотреть нестабильность DLC-покрытий в условиях моделей жидкостей организма, которая проявляется в отслоении или расщеплении покрытия. При неудачах в применении имплантатов на их поверхностях были обнаружены многочисленные поверхностные углубления, которые предшествовали расщеплению и отслаиванию материалов [34].

Вместе с тем область их использования ограничена из-за низкой термостойкости (на воздухе эксплуатация АПП рекомендуется при температуре не выше 350 °C), наличия в слое значительных внутренних механических напряжений, низкой адгезии. Отмечено, что при температуре нагрева выше 400 °C в покрытии происходит снижение концентрации sp³-связей и соответствующее возрастание числа sp²-связей, что приводит к снижению твердости и прочности. Такие температуры могут быть достигнуты в зоне фактического контакта при трении и вызывают интенсивный износ покрытия [35].

Существенным недостатком АПП является их склонность к расслоению и шелушению, когда их толщина превышает определенное значение. Основная причина такого поведения АПП — высокий уровень остаточных внутренних напряжений. В качестве эффективного метода их снижения предлагается формирование композиционных пленочных систем. Так как АПП обладают высокой твердостью и низким коэффициентом трения, а металлы, в частности, характеризуются пластичностью, то их введение в АПП, а также формирование многослойных систем на их основе может существенно повлиять на релаксацию механических напряжений и в целом — на механические свойства покрытий данного типа [210].

Экспериментально установлено [36, 37], что значительное повышение механических свойств покрытий на основе углерода может быть достигнуто оптимальным легированием их металлами, природа которых устанавливается с учетом протекающих на стадии формирования и эксплуатации химических процессов.

Другое применение DLC-покрытий

Гидрогенизированные аморфные углеродные покрытия разработаны для имплантатов в полости рта [38, 39]. В исследованиях были отмечены значимая биоинтеграция и устойчивость к составу слюны [38]. Сообщалось, что DLC-покрытие стоматологических дуг из ни-

келида титана препятствовало выходу ионов никеля в окружающую среду [39].

Также были проведены исследования по покрытию контактных линз углеродными пленками для улучшения их офтальмологических свойств. Было обнаружено, что углеродная пленка хорошо адгезируется к материалу линз, повышает их стабильность, обеспечивает защиту от ультрафиолетового излучения, а также значительно увеличивает срок эксплуатации [40]. Углеродное покрытие также сводит к минимуму антибактериальную активность и воспалительные процессы, улучшает химическую стойкость к стерилизации и хранению в растворе для контактных линз. Покрытие увеличивало показатель преломления, тем самым позволяя уменьшить толщину линз. Покрытия толщиной в диапазоне 20–200 нм имеют хорошую передачу в видимой области, но сводит к минимуму передачу УФ-примерно 40–50 %.

Покрытые углеродными пленками полимерные изделия медицинского назначения демонстрировали лучшую биосовместимость, химическую инертность и более высокую прочность [41]. Были получены варианты углеродсодержащих покрытий, которые препятствуют образованию на них биопленок [42], что нашло применение в использовании их для покрытия полимерного упаковочного медицинского материала, например, для хранения контактных линз или тканей для трансплантации (роговица) [43, 44].

Заключение

В последние годы алмазоподобный углерод стал потенциальным материалом для покрытия изделий биомедицинского назначения, благодаря его высокой твердости, низкому коэффициенту трения, высокой износостойкости, стойкости к коррозии, биоинертности, электроизоляционным свойствам, инфракрасной прозрачности, высокому показателю преломления, высокой гладкости. Такие свойства говорят о хорошем биоматериале для использования в ортопедии, сердечно-сосудистой медицине, офтальмологии, стоматологии.

Однако несмотря на значительный потенциал применения алмазоподобных покрытий в медицине и биологии, их реальное использование остается по-прежнему очень ограниченным. Современные литературные источники содержат как положительные, так и негативные отзывы о применении в клинической практике различных имплантатов с DLC-покрытиями. Ограниченность сведений о клиническом использовании имплантатов с DLC пока не позволяют делать практикующим специалистам однозначные выводы о необходимости использования их в клинике, что не создает предпосылки для развития производства имплантатов с данными покрытиями в промышленном масштабе.

Требуется дополнительное изучение свойств биологической совместимости алмазоподобных покрытий в эксперименте и поиск возможных условий их оптимального применения в практическом здравоохранении. Необходимо проведение большего числа исследований как *in vitro*, так и *in vivo* с тщательным разбором неудачных испытаний для того, чтобы подтвердить возможность использования DLC в качестве покрытия материалов для протезирования суставов и применения в других областях медицины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. World Population Ageing: доклад ВОЗ [Электронный ресурс] / ООН. — Нью Йорк, 2014. — Режим доступа: <http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2007/ES-Russian.pdf>. — Дата доступа: 10.12.2014.
2. ВОЗ 10 ведущих причин смерти в мире: информационный бюллетень [Электронный ресурс] / ВОЗ. — Женева, 2014. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html>. — Дата доступа: 10.12.2014.
3. Анализ травматизма и его последствий (инвалидности и смертности) в Республике Беларусь. Профилактика травм и минимизация их осложнений [Электронный ресурс] / ГУ Центр гигиены и эпидемиологии управления делами Президента Республики. — Минск, 2014. — Режим доступа: <http://cgeud.by/articles/35.html>. — Дата доступа: 10.12.2014.
4. Technology and market perspective for future Value Added Materials. Final Report from Oxford Research AS Luxembourg [Electronic recourse] / Publications Office of the European Union, 2012. — Mode of access: http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/technology-market-perspective_en.pdf. — Date of access: 10.12.2014.
5. Diamond like carbon coatings for potential application in biological implants — a review / C. A. Love [et al.] // Tribology International. — 2013. — Vol. 63. — P. 141–150.
6. Пузь, А. В. Многофункциональные покрытия для сплавов медицинского назначения: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / А. В. Пузь. — Владивосток, 2014. — 164 с.
7. Von Recum, A. F. Handbook of Biomaterials Evaluation / A. F. Von Recum. — New York, Macmillan Publishing Company, 1986. — 611 p.
8. Сафронова, Т. В. Медицинское неорганическое материаловедение в России: кальцийфосфатные материалы / Т. В. Сафронова, В. И. Пуляев // Наносистемы: физика, химия, математика. — 2013. — № 4 (1). — С. 24–47.
9. Керамические и стеклокристаллические материалы для медицины: учебник / В. И. Верещагин [и др.]. — Томск: Изд-во ТПУ, 2008. — 151 с.
10. Биосовместимость / С. Л. Васин [и др.]; под общ. ред. В. И. Севостьянова. — М.: Изд-во ИЦ ВНИИГеоСИСТЕМ, 1999. — 368 с.
11. Лысенко, Л. Н. Биоматериаловедение: вклад в прогресс современных медицинских технологий / Л. Н. Лысенко // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2005. — Т. 1, № 2. — С. 56–61.
12. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine / B. D. Ratner [et al.]. — San Diego, California, Elsevier Inc., 2004. — 851 p.
13. Grill, A. Diamond-like carbon coatings as biocompatible materials — an overview / A. Grill // Diamond and Related Materials. — 2003. — Vol. 12. — P. 166–170.
14. Evaluation of diamond-like carbon-coated orthopaedic implants / D. P. Dowling [et al.] // Diamond and Related Materials. — 1997. — Vol. 6. — P. 390–393.
15. Ahlroos, T. Acta Polytechnica Scandinavica, Mechanical Engineering Series No. 153, Espoo 2001, 26 pp. Published by the Finnish Academies of Technology. ISBN 951-666-581-0. ISSN 0001-687X.
16. Grill, A. Meyerson, B.S. Development and status of diamond-like carbon / A. Grill, B. S. Meyerson // Synthetic Diamond: Emerging CVD Science and Technology / K. E. Spear [et al.]; ed. K. E. Spear. — New York, Wiley, 1994. — P. 91–141.
17. Applications of Diamond Films and Related Materials / T. L. Jacobs // Third International Conference. — 1995. — Vol. 885, NIST Special Publication. — 753 p.

18. *Butter, R. S.* Applications of Diamond Films and Related Materials / R. S. Butter, A. H. Lettington // Third International Conference. — 1995. — Vol. 885, NIST Special Publication. — 683 p.
19. Свойства покрытия [Электронный ресурс] / Специальные технологии. — Екатеринбург, 2014. — Режим доступа: <http://www.dlc.ru/svoystva-pokrytiya>. — Дата доступа: 10.12.2014.
20. *Owano, T. G.* Parametric study of atmospheric-pressure diamond synthesis with an inductively-coupled plasma torch / T. G. Owano, C. H. Kruger // Plasma chemistry and plasma processing. — 1993. — Vol. 13. — № 3. — P. 433–446.
21. *Roy, R. K.* Biomedical Applications of Diamond-Like Carbon Coatings a Review / R. K. Roy, K. R. Lee // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. — 2007. — Vol. 83, № 1. — P. 72–84.
22. Биocompatibility of diamond-like carbon coating / L. A. Thompson [et al.] // Biomaterials. — 1991. — № 12 (1). — P. 37–40.
23. Implants with hard carbon layers for application in: Pseudoarthrosis Femoris sin, ostitis post fracturam apertam olim factam / K. Zolynski [et al.] // J. Chem. Vapor Depos. — 1996. — Vol. 4. — P. 232–239.
24. Morphological behaviour of osteoblasts on diamond-like carbon coating and amorphous C-N film in organ culture / C. Du [et al.] // Biomaterials. — 1998. — № 19 (7–9). — P. 651–658.
25. *Cui, F. Z.* A review of investigations on biocompatibility of diamond-like carbon and carbon nitride films / F. Z. Cui, D. J. Li // Surf. Coat. Technol. — 2000. — Vol. 131. — P. 481–487.
26. *Allen, M.* In vitro and in vivo investigations into the biocompatibility of diamond-like carbon (DLC) coatings for orthopedic applications / M. Allen, B. Myer, N. Rushton // J. Biomed. Mater. Res. — 2001. — № 58 (3). — P. 319–328.
27. In vitro analyses of diamond-like carbon coated stents: Reduction of metal release, platelet activation, and thrombogenicity / K. Gutensohn [et al.] // Thrombosis Res. — 2000. — № 99(6). — P. 577–585.
28. *Guglielmotti, M. B.* Evaluation of bone tissue on metallic implants by energy-dispersive x-ray analysis: an experimental study / M. B. Guglielmotti, S. Renou, R. L. Cabrini // Implant Dent. — 1999. — № 8(3). — P. 303–309.
29. Evaluation of the biocompatibility of two new diamond-like stent coatings (Dylyn (TM)) in a porcine coronary stent model / I. De Scheerder [et al.] // J. Invasive Cardiology. — 2000. — № 12 (8). — P. 389–394.
30. Deposition of diamond-like carbon on a titanium biomedical alloy / N. J. Ianno [et al.] // Thin Solid Films. — 1995. — № 270 (1). — P. 275–278.
31. *Affatato, S.* An in vitro investigation of diamond-like carbon as femoral head coating / S. Affatato, M. Frigo, A. Toni // J. Biomed. Mater. Res. — 2000. — Vol. 53. — P. 221–226.
32. Wear of ultra-high molecular weight polyethylene against damaged and undamaged stainless steel and diamond-like carbon-coated counterfaces / P. Firkins [et al.] // J Mater Sci Mater Med. — 1998. — № 9(10). — P. 597–601.
33. *Xu, T., Pruitt, L.* Diamond-like carbon coatings for orthopaedic applications: an evaluation of tribological performance / T. Xu, L. J. Pruitt // J Mater Sci Mater Med. — 1999. — № 10 (2). — P. 83–90.
34. Comparison of diamond-like carbon and alumina oxide articulating with polyethylene in total hip arthroplasty / G. Taeger [et al.] // Mat-wiss u Werkstofftech. — 2003. — Vol. 34. — P. 1094–1100.
35. *Попов, А. Н.* Улучшение триботехнических характеристик прецизионных узлов трения нанесением вакуумно-плазменных покрытий на основе титана и углерода: дис. ... канд. техн. наук: 05.02.04 / А. Н. Попов. — Гомель: ИММС НАНБ, 2002. — 106 с.
36. Tribological behavior of hard carbon coatings on steel substrates / F. E. Kennedy [et al.] // Wear: Elsevier Science. — 2003. — Vol. 255. — P. 854–858.
37. Механические свойства и структура композиционных углеродных покрытий / А. В. Рогачев [и др.] // Материалы, технологии, инструмент. — 2001. — Т. 5, № 2. — С. 77–80.
38. Diamond-like carbon coatings for biomedical applications / A. Olborska [et al.] // Diamond Relat. Mater. — 1994. — № 3. — P. 899–901.
39. Diamond-like carbon coatings on orthodontic archwires / S. Kobayashi [et al.] // Diamond Relat. Mater. — 2005. — № 14. — P. 1094–1097.
40. Ophthalmological application of contact lenses modified by means of ionassisted carbon films / V. V. Sleptsov [et al.] // Diamond Relat. Mater. — 1996. — № 5. — P. 483–485.
41. Barrier properties of carbon films deposited on polymer-based devices in aggressive environments / V. M. Elinson [et al.] // Diamond Relat. Mater. — 1999. — № 8. — P. 2103–2109.
42. Формирование контейнеров для контактных линз с бактериостатической поверхностью / А. Д. Мусина [и др.] // Вакуумная наука и техника: материалы медунар. науч.-техн. конф. — М.: МИЭМ, 2002. — P. 275–281.
43. New Method of Donor Cornea Storage and Transportation Providing Donor Tissue Quality and Biocompatibility / A. D. Mousina [et al.]. — WOC, Brasil; Conference Proceedings, 2006.
44. *Moussina, A. D.* L'application Des Nanotechnologies Pour Une Conservation De La Cornee Du Donneur. Le 112 Congres De La SFO / A. D. Moussina. — Paris; Conference Proceedings, 2006.

Поступила 13.02.2015

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.7-073.178:615.036

ПОКАЗАТЕЛИ ОФТАЛЬМОТОНУСА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ МЕСТНОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ (МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А. В. Куроедов¹, Л. Д. Абышева³, Р. В. Авдеев¹, А. С. Александров¹, А. С. Басинский¹, Е. А. Блюм³, А. Ю. Брежнев¹, И. Р. Газизова¹, А. Б. Галимова¹, О. В. Гапонько¹, В. В. Гарькавенко¹, А. М. Гетманова¹, В. В. Городничий¹, М. С. Горшкова¹, А. А. Гусаревич¹, Д. А. Дорофеев¹, С. А. Жаворонков¹, П. Ч. Завадский², А. Б. Захидов⁴, О. Г. Зверева⁴, У. Р. Каримов⁴, А. В. Кулик¹, С. Н. Ланин¹, Дж. Н. Ловначев¹, И. А. Лоскутов¹, Е. В. Молчанова¹, Н. А. Нефедов¹, В. Ю. Огородникова¹, О. Н. Онуфрийчук¹, Е. Ю. Опенкова¹, С. Ю. Петров¹, Ю. И. Рожко², Т. А. Сиденко¹, Л. Б. Ташитова³, Н. Е. Фомин¹, М. С. Худжатова³

Группа исследователей Российского глаукомного общества «Научный авангард»

¹Россия, ²Беларусь, ³Казахстан, ⁴Узбекистан

Цель: определить офтальмотонус у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при лечении разными группами гипотензивных препаратов в зависимости от возраста, анамнеза, стадии заболевания и центральной толщины роговицы.

Материал и методы. Обследованы 812 правых глаз 812 человек, из них больных с глаукомой — 637 пациентов, группа контроля — 175 человек.

Результаты. Уровень офтальмотонуса у лиц с далеко зашедшей стадией глаукомы был значимо выше, чем у больных с развитой стадией заболевания и у здоровых лиц. Не обнаружено различий в центральной толщине роговицы между здоровыми и больными глаукомой лицами женского и мужского пола. Офтальмотонус был выше в группе, которая получала нефиксированную комбинацию, содержащую бета-адреноблокаторы и простагландины. Компенсация давления была у 69,9 % пациентов с развитой и 14,4 % больных с далеко зашедшей стадиями глаукомы.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы для клинических рекомендаций по установлению границ офтальмотонуса, а также при выборе оптимальных одного или нескольких препаратов на старте лечения и при динамическом наблюдении за больными с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, центральная толщина роговицы, антиглаукомные препараты.

THE PARAMETERS OF INTRAOCULAR PRESSURE RELATED TO DIFFERENT SCHEMES OF LOCAL HYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA (MULTICENTER STUDY)

A. V. Kuroyedov¹, L. D. Aбыsheva³, R. V. Avdeyev¹, A. S. Alexandrov¹, A. S. Basinsky¹, E. A. Blyum³, A. Yu. Brezhnev¹, I. R. Gazižova¹, A. B. Galimova¹, O. V. Gaponko¹, V. V. Garkavenko¹, A. M. Getmanova¹, V. V. Gorodnichy¹, M. S. Gorshkova¹, A. A. Gusarevič¹, D. A. Dorofeyev¹, S. A. Zhavoronkov¹, P. Ch. Zavadsky², A. B. Zakhidov⁴, O. G. Zvereva¹, U. R. Karimov⁴, A. V. Kulik¹, S. N. Lanin¹, J. N. Lovpache¹, I. A. Loskutov¹, E. V. Molchanova¹, N. A. Nefedov¹, V. Yu. Ogorodnikova¹, O. N. Onufrichuk¹, E. Yu. Openkova¹, S. Yu. Petrov¹, Yu. I. Rozhko², T. A. Sidenko¹, L. B. Tashtitova³, N. E. Fomin¹, M. S. Khudzhatova³

Group of researchers from Russian Glaucoma Society «Scientific vanguard»

¹Russia, ²Belarus, ³Kazakhstan, ⁴Uzbekistan

Objective: to study the intraocular pressure (IOP) in patients with primary open-angle glaucoma during the treatment with hypotensive drugs depending on age, medical history, stage of disease and the central thickness of the cornea.

Material and methods. 812 right eyes of 812 patients were examined, 637 of 812 were glaucoma patients and 175 healthy people of the control group.

Results. The level of the intraocular pressure was significantly higher in patients with severe glaucoma than in patients with moderate glaucoma or healthy people. There was no significant difference in the central corneal thickness between glaucoma patients and healthy people (both male and female). The IOP level was higher in the group of patients treated with non-fixed combination of beta-blockers and prostaglandins regardless of the disease stage. The IOP compensation was found in 69.9 % of patients with moderate glaucoma and 14.4 % of patients with severe glaucoma.

Conclusion. The results of the study can be used as clinical guidelines for determination of the optimal IOP range while choosing the optimal IOP-lowering medications at the start of therapy and during the follow-up of patients with moderate and severe glaucoma.

Key words: glaucoma, intraocular pressure, central corneal thickness, antiglaucoma drugs.

Введение

В распознавании глаукомы разные виды клинических исследований играют не равнозначную роль, их применение в комбинации и при динамическом наблюдении в значительной мере неравноценно. Поскольку ранее было неоднократно доказано, что нарушение функции офтальмотонуса является основополагающим клиническим механизмом для развития глаукомы, то именно его изучение столь продолжительное время привлекает пристальное внимание исследователей, как обоснованного фактора риска прогрессирования глаукомы и развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН). В большинстве случаев понижение уровня внутриглазного давления (ВГД) может быть един-

ственным подтвержденным способом профилактики глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией и замедления прогрессирования ГОН. Вместе с тем ГОН отмечается и у достаточного количества пациентов с так называемым «контролируемым» уровнем ВГД [1–4]. В связи с этим до настоящего времени не утихает дискуссия относительно статистических норм офтальмотонуса, которые, как известно, могут различаться более чем на 10 мм рт. ст., оставаясь при этом в границах «нормальных» значений [1, 5].

Казалось бы, что проще: исследовать средние цифры уровня ВГД здоровых людей и затем смело экстраполировать их значения при лечении пациентов с глаукомой? К сожалению, при анализе результатов проведенных ранее

популяционных исследований это утверждение уже не столь очевидно. Так, в работе Н. Б. Паниной (1971) «О нормах внутриглазного давления», в которой автор провела обследование 4703 здоровых лиц (9406 глаз) в возрасте от 30 до 69 лет, было установлено, что наиболее часто встречаемый уровень ВГД среди мужчин и женщин равен 20 мм рт. ст. (21,5 и 22,4 % соответственно) [5]. В целом в группе мужчин (82,7 %) и женщин (83,5 %) показатели офтальмотонуса находились в границах от 18 до 23 мм рт. ст. Через 30 лет другие ученые (В. Н. Алексеев, Е. А. Егоров, Е. Б. Мартынова, 2001), изучив данные 2481 здорового человека (4902 глаза), установили среднюю величину тонометрического уровня ВГД, равную $19,9 \pm 0,03$ мм рт. ст. [1]. Авторы обнаружили и доказали наличие зоны «средней нормы» (от 19 до 22 мм рт. ст.), характерной для 72,2 % популяции. Однако ранее, изучая уровни ВГД в зависимости от длительности течения глаукомы, А. М. Водовозов нашел, что величина толерантного давления, хотя и несколько выше при анамнезе 0–4 года (срок, характерный для начальной стадии заболевания), но не превышает показатели лиц, болеющих глаукомой от 15 до 19 лет ($19,7$ и 18 мм рт. ст., $t = 1,17$; $p > 0,05$) [6]. Эта доказанная клиническая особенность глаукомы свидетельствует о том, что пациенты, скорее всего, обладают разной чувствительностью к повышенному уровню ВГД, или о том, что существуют иные характеристики давления, влияющие на прогрессирование болезни, в том числе и факторы, влияющие на измерения офтальмотонуса. В первом случае речь идет об исследованиях в области толерантности зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки к изменениям офтальмотонуса, а также о трактовке возможных понятий «буферного» диапазона шкалы уровней ВГД, в пределах которого изменение индивидуального офтальмотонуса не приводит к развитию или прогрессированию глаукомы.

К числу параметров, влияющих на проведение измерений помимо собственно погрешности методов следует отнести геометрические параметры и механические свойства фиброзной оболочки глаза. В последние десятилетия значительное место в профессиональной прессе отводится обсуждению наиболее изученному показателю, коим является центральная толщина роговицы (ЦТР) в ее оптической зоне [2, 3]. Так, например, в 1975 г. N. Ehlers с соавт. доказал, что ЦТР является крайне важным биометрическим параметром, несущим новую информацию, напрямую связанную с показателями офтальмотонуса [7]. Авторы выполнили канюлирование 29 человеческих глаз и сравнили полученные результаты уровней ВГД в зависимости от установленной толщины роговицы. Было обнаружено, что изменение толщины ЦТР на 70 мкм

коррелирует с изменениями офтальмотонуса в пределах 5 мм рт. ст. Такие результаты стали основанием для того, чтобы исключить индивидуальные погрешности измерений в зависимости от состояния ЦТР. В начале 90-х годов прошлого века было установлено, что аппланационная тонометрия дает наиболее корректные результаты при толщине роговицы в интервале от 540 до 550 мкм [8]. Что касается наиболее распространенной в отечественной клинической практике тонометрии с использованием тонометра Маклакова, то ранее было обнаружено, что у здоровых лиц в возрасте от 56 до 70 лет при средней толщине роговицы в центре, равной $559,61 \pm 37,56$ мкм, уровень ВГД составляет $18,11 \pm 4,64$ мм рт. ст. [9]. Эти же авторы нашли, что чем тоньше роговица, тем больший процент пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы в такой популяции. Исследователи резюмировали, что у лиц с «тонкой» роговицей происходит заниженная оценка уровня ВГД и, как следствие, дальнейшее неконтролируемое прогрессирование ГОН. В другой работе при проведении обследования здоровых добровольцев (средний возраст — $41,4 \pm 18,1$ года) был подтвержден характер обнаруженных взаимоотношений: при показателе ЦТР, равном 551–560 мкм, уровень ВГД был равен $18,2 \pm 2,11$ мм рт. ст. [10]. Уровень офтальмотонуса у лиц с глаукомой, сопоставимых по возрасту и показателю ЦТР, составил $19,3 \pm 1,72$ мм рт. ст. Отметим, что во всех приведенных выше примерах уровень офтальмотонуса у здоровых лиц и больных с глаукомой колеблется в интервале от 18 до 20 мм рт. ст. Кроме этого, указанные значения сопоставимы с результатами, полученными в масштабных многоцентровых эпидемиологических исследованиях, в которых было установлено, что уровень офтальмотонуса пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ на фоне лечения не соответствует рекомендованным значениям [11–14].

Разграничение нормы и патологии в области изучения офтальмотонуса продолжает носить дискуссионный характер, что подтолкнуло ученых к последовательному изучению другого ракурса этого вопроса: необходимо ли измерение ЦТР для прогноза возможного прогрессирования глаукомы и изменяется ли этот показатель у больных глаукомой иначе, чем у здоровых лиц? Однако для доказательства этого предположения необходимо провести длительное (не менее двух десятилетий) динамическое наблюдение с продолжительным совместным мониторингом показателей офтальмотонуса и ЦТР. В настоящее время таких законченных исследований нет. Таким образом, остаются актуальными вопросы стандартизации измерений уровня ВГД и индивидуальный подход с целью аккуратного определения нормальных и

патологических его показаний в различных популяциях, сопоставимых по различным клиническим ситуациям, в первую очередь, по возрасту, полу и показателю ЦТР. Результаты таких исследований могут стать основанием для пересмотра границ безопасных уровней офтальмотонуса.

Цель исследования

Изучить характеристики офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) при лечении разными группами гипотензивных препаратов для определения оптимальных показателей в зависимости от возраста, анамнеза, стадии заболевания и толщины роговицы в оптической зоне.

Материал и методы

Многоцентровое научно-клиническое исследование проводилось 36 врачами в период с июля по ноябрь 2014 г. на 29 базах в 4 странах СНГ (Беларусь, Казахстан, Россия, Узбекистан). В модели наблюдательного комбинированного исследования изучались такие показатели, как: возраст, анамнез, стадия заболевания, уровень офтальмотонуса на фоне лечения и собственно гипотензивный режим, а также состояние толщины роговицы в оптической зоне у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Первым этапом стал анализ данных анамнеза болезни. Далее на момент фактического включения пациента в исследование производилось документальное подтверждение стадии заболевания с дополнительным измерением уровня внутриглазного давления, измерением толщины роговицы в оптической зоне, изучением медикаментозного режима и сравнением полученных данных с результатами контрольной группы. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием.

В итоговый протокол исследования были включены данные 812 человек (812 правых глаз), что составило 93,01 % (пациентов/глаз) от общего числа полученных протоколов. Исключенные из исследования протоколы содержали неполный набор результатов. На момент диагностирования заболевания у пациентов были начальная ($n = 191$), развитая ($n = 365$) и далеко зашедшая ($n = 81$) стадии ПОУГ. На момент включения в исследование пациентов-мужчин было 269 (33,1 %) человек, женщин — 543 (66,9 %). Число больных глаукомой было 637 (78,45 %) человек, контрольную группу составили 175 (21,55 %) здоровых лиц. Количество глаз пациентов с развитой стадией глаукомы составило 429 (67,35 %), с далеко зашедшей — 208 (32,65 %). Возраст на момент диагностирования заболевания находился в пределах от 58 до 74 лет, при этом средний возраст составил $66,4 \pm 0,29$ года. Возраст на момент включения в исследование находился в интер-

вале от 65 до 79 лет, средний возраст — $71,8 \pm 0,28$ года. Средний установленный анамнез заболевания составил $5,41 \pm 0,17$ года.

Критерии включения и исключения

Критериями включения стали: пациенты (только правые их глаза) европеоидной расы с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ (с псевдоэкзофолиативным синдромом или без); возраст: от 35 до 89 лет (предпочтение пожилой и старческий — от 60 до 89 лет, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 г.); регион проживания: страны СНГ (Беларусь, Казахстан, Россия, Узбекистан); установленный анамнез заболевания: предпочтение от 5 до 15 лет; клиническая рефракция: не более $\pm 3,0$ дптр, астигматизм: не более $\pm 1,5$ дптр.; толщина роговицы в оптической зоне: от 520 до 580 мкм; режим местной антиглаукомной гипотензивной терапии: пациенты должны были получать простагландины (ПГ) и (или) фиксированную/нефиксированную комбинации ПГ и бета-адреноблокаторов (ББ).

Критериями исключения были: пациенты с любой другой формой первичной и вторичной глаукомы, кроме указанной выше; выраженные помутнения оптических сред, искажающие или не позволяющие проводить исследование глазного дна и выполнение стандартной автоматической периметрии (САП); кератотомия и (или) другие операции на роговице; состояния после травм органа зрения; любые заболевания сетчатки, влияющие на показания САП (например, любая форма и стадия возрастной макулодистрофии, изменения макулярной области вследствие диабета, состояния после тромбозов центральной вены сетчатки или ее ветвей, а также окклюзий центральной артерии сетчатки); пациенты с общими заболеваниями, требующими гормональной терапии; оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, проведенное не ранее 6 месяцев до момента включения пациента в исследование и прошедшее без осложнений; сахарный диабет; системные заболевания соединительной ткани.

Верификация диагнозов и методы

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным медицинской документации (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и кинетической/статической видов периметрии). Стадия глаукомы на момент включения пациентов в исследование была подтверждена данными офтальмоскопии и (или) фундус-фотографирования, и (или) оптической когерентной томографии (ОКТ), и (или) Гейдельбергской томографии и САП,

выполненной на приборах Humphrey 745i/750i (Carl Zeiss Meditec Inc., США), с использованием программы пороговой периметрии SITA Threshold 30-2. Исследовалась острота зрения, определялась клиническая рефракция, измерялся тонометрический уровень внутриглазного давления (тонометрия по Маклакову грузом 10 г) в интервале от 10 до 12 часов утра. Исследования в подгруппах производились на основании компенсации уровня ВГД. Компенсация и субкомпенсация этого показателя вычислялись согласно оптимальным характеристикам верхних границ офтальмотонуса у больных глаукомой и были основаны на данных клинических рекомендаций Российского глаукомного общества от 2011 г. Для проведения расчетов использовались их максимальные значения в зависимости от стадии болезни на фоне применения местной гипотензивной терапии. Изменялась толщина роговицы в ее оптической зоне с использованием методов ОКТ и ультразвука (УЗИ).

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы «Statistica» (версии 8,0, StatSoft, Австралия-США) с последующей проверкой полученных результатов двумя другими исследователями

в независимом режиме. Распределение количественных параметров было приведено в соответствии с W-критерием Шапиро-Уилка. Приводимые параметры представлены в формате: $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение среднего значения. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $< 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблицах 1–2 представлены результаты, характеризующие возраст здоровых лиц (контрольная группа) и пациентов с глаукомой на момент диагностирования заболевания и на момент включения в исследование (2014), а также сроки от начала заболевания (анамнез). Первичный подсчет этого показателя производился исходя из статистических данных, полученных из амбулаторных карт пациентов.

Средний возраст всех включенных в исследование лиц составил $71,55 \pm 0,26$ года. Среди здоровых лиц возраст мужчин и женщин не отличался ($p = 0,193$). Больные глаукомой пациенты женского пола были старше пациентов-мужчин на 2 года ($p = 0,002$).

Таблица 1 — Показатели возраста всех обследованных лиц на момент включения в исследование, $n = 812$, $M \pm \sigma$, годы

Показатель	Здоровые лица	Пациенты с глаукомой	Достоверность отличий по группам у лиц одного пола	Всего
Мужчины	$71,59 \pm 0,93$	$70,53 \pm 0,47$	$p = 0,365$	$70,79 \pm 0,42$
Женщины	$70,17 \pm 0,77$	$72,37 \pm 0,77$	$p = 0,004$	$71,92 \pm 0,32$
Достоверность отличий по полу в группе	$p = 0,193$	$p = 0,002$	—	$p = 0,043$
Всего	$70,71 \pm 0,60$	$71,78 \pm 0,28$	$p = 0,053$	$71,55 \pm 0,26$

Таблица 2 — Показатели возраста и анамнез у больных глаукомой на момент первичного диагностирования заболевания и включения в исследование, $n = 637$, $M \pm \sigma$, годы

Показатель	Возраст на момент диагностирования глаукомы	Возраст на момент включения в исследование	Достоверность отличий по группам у лиц одного пола по возрасту	Анамнез
Мужчины	$64,95 \pm 0,50$	$70,53 \pm 0,47$	$p < 0,001$	$5,58 \pm 0,31$
Женщины	$67,03 \pm 0,77$	$72,37 \pm 0,77$	$p < 0,001$	$5,33 \pm 0,21$
Достоверность отличий между женщинами и мужчинами	$p = 0,003$	$p = 0,002$	—	$P = 0,406$
Всего	$66,37 \pm 0,29$	$71,78 \pm 0,28$	$p < 0,001$	$5,41 \pm 0,17$

Из данных таблицы видно, что у больных глаукомой возраст достоверно отличался в гендерных подгруппах как на момент диагностирования заболевания, так и на момент включения в исследование ($p < 0,001$). Средний анамнез заболевания составил $5,41 \pm 0,17$ года, при этом почти у 50 % пациентов он находился в интервале от 2 до 7 лет и не отличался в гендерных подгруппах. На момент диагностирования глаукомы средний возраст достоверно

отличался в зависимости от стадии болезни ($p = 0,004$). Анамнез для лиц со II стадией составил $5,01 \pm 0,19$ года, а для больных с III стадией — $6,23 \pm 0,33$ года и имел статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Изучение прогрессирования глаукомы носит сугубо практический характер. Это связано с необходимостью коррекции лечения и возможностью прибегнуть к хирургической тактике. Принимая во внимание прогрессивно текущий

характер заболевания, мы проанализировали показатели прогрессирования (таблица 3).

Стадия глаукомы не изменялась у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы за одинаковый промежуток времени, составивший около 3 года (от $3,58 \pm 0,16$ до $3,67 \pm 0,3$ года соответственно). У пациентов с I и II стадиями глаукома прогрессировала на одну стадию за временной промежуток, составивший $7,16 \pm 0,37$ и $7,10 \pm 0,43$ года соответственно, и в 50 % случаев этот интервал был от 4 до 10 лет. Таким образом, для больных с этими стадиями степень прогрессирования заболевания зависит от анамнеза прямо пропорционально. В среднем утяжеление состояния не наблюдалось в течение 2 лет, Таблица 3 — Сроки перехода из стадии в стадию по анамнезу, $n = 637$, $M \pm \sigma$, годы

Стадия глаукомы	Начальная (n = 191)	Развитая (n = 365)	Далеко зашедшая (n = 81)	Все пациенты	Достоверность отличий
Не было увеличения стадии	Критерий исключения	$3,58 \pm 0,16$ n=255	$3,67 \pm 0,30$ n = 79	$3,60 \pm 0,14$ n = 334	$p_{2,3} = 0,987$
На 1 стадию	$7,16 \pm 0,37$ n = 172	$7,10 \pm 0,43$ n=110	Критерий исключения	$7,13 \pm 0,28$ n = 282	$p_{1,2} = 0,582$
На 2 стадии	$11,79 \pm 1,57$ n = 19	Критерий исключения	Критерий исключения	$11,79 \pm 1,57$ n = 19	—
Достоверность отличий в пределах стадии	$p_{1,2} = 0,002$	$p_{0,1} < 0,001$	—	$p_{0,1} < 0,001$ $p_{0,2} < 0,001$ $p_{1,2} = 0,001$	—

Таблица 4 — Средние показатели уровня ВГД в норме и при глаукоме на момент включения пациентов в исследование, $n = 812$, $M \pm \sigma$, мм рт. ст.

Показатель	Уровень ВГД		Достоверность отличий по группам у лиц одного пола
	здоровые лица (контроль)	пациенты с глаукомой	
Мужчины	$20,03 \pm 0,32$	$20,17 \pm 0,47$	$p = 0,789$
Женщины	$19,82 \pm 0,26$	$20,43 \pm 0,11$	$p = 0,018$
Достоверность отличий между женщинами и мужчинами	$p = 0,484$	$p = 0,294$	—
Средние значения	$19,90 \pm 0,2$	$20,34 \pm 0,09$	$p = 0,043$

Уровень ВГД у здоровых мужчин и женщин не отличался, равно как и у пациентов с глаукомой ($p > 0,05$), при этом уровень офтальмотонуса у женщин, больных глаукомой, был выше, чем у здоровых лиц за счет показателей больных с далеко зашедшей стадией ($p = 0,018$). В целом уровень ВГД у здоровых лиц был меньше, чем у больных с глаукомой

прогрессирование на одну стадию происходило за 5 лет ($n = 282$), на две стадии — за 11 лет, но этих пациентов было немного ($n = 19$). Прогрессирование до слепоты (терминальная стадия) было отмечено более чем через 11 лет.

Изменения, вызванные глаукомой, напрямую связаны с уровнем ВГД, и его понижение является единственным подтвержденным способом замедления прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. В связи с этим был проведен анализ показателей офтальмотонуса у пациентов с глаукомой и у здоровых лиц в соответствии с представленными выше гендерными и возрастными группами, а также различными временными периодами измерения (таблицы 4–6).

прогрессирование на одну стадию происходило за 5 лет ($n = 282$), на две стадии — за 11 лет, но этих пациентов было немного ($n = 19$). Прогрессирование до слепоты (терминальная стадия) было отмечено более чем через 11 лет.

Изменения, вызванные глаукомой, напрямую связаны с уровнем ВГД, и его понижение является единственным подтвержденным способом замедления прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. В связи с этим был проведен анализ показателей офтальмотонуса у пациентов с глаукомой и у здоровых лиц в соответствии с представленными выше гендерными и возрастными группами, а также различными временными периодами измерения (таблицы 4–6).

($p = 0,043$). Для пациентов с развитой стадией глаукомы средний уровень ВГД составил $20,03 \pm 0,1$ мм рт. ст., для больных с далеко зашедшей стадией заболевания — $20,99 \pm 0,19$ мм рт. ст. Достоверность различий при сравнении с контрольной группой и между собой представлена значениями: $p_{0,2} = 0,461$, $p_{0,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$.

Таблица 5 — Средние показатели уровня ВГД в норме и при глаукоме на момент включения пациентов в исследование в зависимости от их возраста, $n = 812$, $M \pm \sigma$, мм рт. ст.

Показатель	Возрастные группы, годы			Достоверность отличий по возрасту
	60–69	70–79	80–89	
Здоровые лица, $n = 175$	$19,63 \pm 0,25$ n = 84	$20,27 \pm 0,38$ n = 67	$19,79 \pm 0,19$ n = 24	$p_{1,2} = 0,161$ $p_{1,3} = 0,762$ $p_{2,3} = 0,514$
Пациенты с глаукомой, II стадия,	$19,98 \pm 0,15$	$20,01 \pm 0,15$	$20,28 \pm 0,35$	$p_{1,2} = 0,794$

n = 429	n = 205	n = 171	n = 53	$p_{1,3} = 0,532$ $p_{2,3} = 0,646$
Пациенты с глаукомой, III стадия, n = 208	$20,97 \pm 0,31$ n = 70	$21,08 \pm 0,30$ n = 96	$20,21 \pm 0,39$ n = 42	$p_{1,2} = 0,816$ $p_{1,3} = 0,729$ $p_{2,3} = 0,846$
Достоверность отличий по стадиям	$p_{0,2} = 0,203$ $p_{0,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,002$	$p_{0,2} = 0,429$ $p_{0,3} = 0,139$ $p_{0,3} = 0,005$	$p_{0,2} = 0,476$ $p_{0,3} = 0,118$ $p_{0,3} = 0,169$	—

В возрастной группе от 60 до 69 лет уровень офтальмотонуса у лиц с далеко зашедшей стадией глаукомы был статистически достоверно выше, чем у больных с развитой стадией заболевания ($p_{2,3} = 0,002$) и у здоровых лиц ($p_{0,3} < 0,001$). При изучении данных других возрастных групп (между собой и в пределах

одной стадии) таких различий установлено не было, что может быть свидетельством более быстрого прогрессирования заболевания именно в его начале. Подобные результаты ранее были продемонстрированы при изучении прогрессирования глаукомы у лиц с начальной стадией заболевания [15].

Таблица 6 — Средние показатели уровня ВГД в норме и при глаукоме на момент включения пациентов в исследование при проведении измерений в разные часы, n = 812, M ± σ, мм рт. ст.

Показатель	Уровень ВГД		Достоверность отличий по группам
	здоровые лица	пациенты с глаукомой	
10 часов	$21,21 \pm 0,54$ n = 14	$20,19 \pm 0,13$ n = 293	p = 0,106
11 часов	$20,42 \pm 0,45$ n = 33	$20,37 \pm 0,17$ n = 201	p = 0,922
12 часов	$19,62 \pm 0,24$ n = 128	$20,63 \pm 0,22$ n = 143	p = 0,002
Достоверность отличий от времени	$p_{1,2} = 0,312$ $p_{1,3} = 0,027$ $p_{2,3} = 0,115$	$p_{1,2} = 0,439$ $p_{1,3} = 0,072$ $p_{2,3} = 0,296$	—
Средние значения	$19,90 \pm 0,20$	$20,34 \pm 0,09$	p = 0,043

У здоровых лиц отмечалась тенденция к повышению уровня ВГД при измерении в интервале от 10 до 12 часов ($p_{1,3} = 0,027$). В это же время у пациентов с глаукомой было выявлено статистически недостоверное понижение уровня офтальмотонуса, что может быть объяснено действием препаратов, инстиллированных в утренние часы, либо циркадными ритмами (в случае, если инстилляция проводилась вечером накануне), $p > 0,05$. При сравнении показателей ВГД у здоровых лиц и больных глауко-

мой достоверные отличия были обнаружены по состоянию на 12-00 часов ($19,62 \pm 0,24$ и $20,63 \pm 0,22$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,002$).

В данное исследование были специально включены лица с одинаковой (средней) толщиной роговой оболочки в ее оптической зоне. Так как в работе были использованы разные типы пахиметров, то с целью исключения системной ошибки мы сравнили полученные при помощи разных приборов данные показателя ЦТР. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Средние показатели ЦТР в норме и при глаукоме на момент включения пациентов в исследование, n = 812, M ± σ, мкм

Показатель	Здоровые лица	Пациенты с глаукомой	Достоверность отличий по группам в зависимости от метода
Метод ОКТ	$548,15 \pm 2,50$ n = 40	$545,60 \pm 2,23$ n = 83	p = 0,377
Метод УЗИ	$545,99 \pm 1,65$ n = 135	$545,04 \pm 0,74$ n = 554	p = 0,711
Достоверность отличий между методами в одной группе	p = 0,400	p = 0,918	—
Средние значения	$546,49 \pm 1,39$	$545,11 \pm 0,71$	p = 0,373

Оба метода измерений показали сопоставимые результаты (p = 0,373). Для здоровых

мужчин показатель ЦТР составил $546,65 \pm 2,34$ мкм, для женщин — $546,39 \pm 1,73$ мкм, p = 0,991.

У больных глаукомой лиц мужского пола показатель ЦТР был $544,26 \pm 1,22$ мкм, у женщин — $545,51 \pm 0,87$ мкм, $p = 0,501$. Статистически достоверных различий не было обнаружено и при изучении этого показателя между здоровыми и больными глаукомой лицами женского и мужского пола соответственно ($p > 0,05$). Для пациентов с развитой стадией глаукомы показатель ЦТР составил $545,58 \pm 0,87$ мкм, для больных с далеко зашедшей стадией — $544,14 \pm 1,23$ мкм, $p_{2,3} = 0,344$. Отсутствие различий в показателе ЦТР при использовании разных физических методов измерения позволило провести измерение этого показателя при исследовании в разных возрастных группах пациентов с глаукомой (таблица 8).

В возрастных подгруппах здоровых лиц не было обнаружено статистически значимых изменений показателя ЦТР ($p > 0,05$), а пациенты с развитой стадией глаукомы в возрасте от 60 до 69 лет имели наиболее «толстую» роговицу в оптической зоне — $548,50 \pm 1,27$ мкм по сравнению с результатами больных с глауко-

мой в возрасте от 70 до 79 лет ($p_{0,2} = 0,004$) и от 80 до 89 лет ($p_{1,3} = 0,019$), что является свидетельством глаукомных изменений, выражающихся в корнеальном «ремоделировании». Кроме этого, по состоянию на момент включения в исследование уровень ВГД у пациентов с III стадией значительно превышал верхний предел рекомендованных значений. Это подразумевает, что прогрессирование сопровождалось неэффективностью применяемого гипотензивного лечения. В соответствии с данными клинических рекомендаций об оптимальных границах офтальмотонуса для пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы мы разделили их на две подгруппы: с компенсированными и субкомпенсированными уровнями ВГД (для больных с развитой стадией глаукомы максимальный порог офтальмотонуса был принят на уровне 21 мм рт. ст., для пациентов с далеко зашедшей стадией — 18 мм рт. ст.). Полученные результаты с учетом поправочного коэффициента средней толщины роговицы в оптической зоне суммированы в таблице 9.

Таблица 8 — Средние показатели ЦТР в норме и при глаукоме на момент включения пациентов в исследование в зависимости от их возраста, $n = 812$, $M \pm \sigma$, мкм

Показатель	Возрастные группы, годы			Достоверность отличий по возрасту
	60–69	70–79	80–89	
Здоровые лица, $n = 175$	$548,74 \pm 1,89$ $n = 84$	$543,91 \pm 2,24$ $n = 67$	$545,79 \pm 4,45$ $n = 24$	$p_{1,2} = 0,084$ $p_{1,3} = 0,393$ $p_{2,3} = 0,787$
Пациенты с глаукомой, II стадия, $n = 429$	$548,50 \pm 1,27$ $n = 205$	$543,16 \pm 1,34$ $n = 171$	$542,06 \pm 2,34$ $n = 53$	$p_{1,2} = 0,004$ $p_{1,3} = 0,019$ $p_{2,3} = 0,674$
Пациенты с глаукомой, III стадия, $n = 208$	$545,17 \pm 2,17$ $n = 70$	$548,74 \pm 1,89$ $n = 96$	$543,83 \pm 3,01$ $n = 42$	$p_{1,2} = 0,628$ $p_{1,3} = 0,526$ $p_{2,3} = 0,868$
Достоверность отличий по группам (стадиям)	$p_{0,2} = 0,880$ $p_{0,3} = 0,182$ $p_{0,3} = 0,194$	$p_{0,2} = 0,779$ $p_{0,3} = 0,989$ $p_{0,3} = 0,754$	$p_{0,2} = 0,571$ $p_{0,3} = 0,669$ $p_{0,3} = 0,730$	—

Таблица 9 — Соотношение между стадией заболевания и уровнем ВГД на момент включения в исследование, согласно клиническим рекомендациям и с учетом поправки на средний показатель ЦТР, $n = 637$, абс./%

Показатель	Уровень ВГД компенсирован		Уровень ВГД субкомпенсирован	
	абс.	%	абс.	%
Пациенты с глаукомой, II стадия, $n = 429$	335 300*	78,09 69,93*	94 129*	21,91 30,07*
Пациенты с глаукомой, III стадия, $n = 208$	33 30*	15,87 14,42*	175 178*	84,13 85,58*
Всего	368 330*	57,77 51,81*	269 307*	42,33 48,19*

*Количество пациентов (абс./%) с учетом поправки на показатель ЦТР

Доля пациентов с компенсацией уровня ВГД составила 78,09 и 15,87 % для развитой и далеко зашедшей стадий глаукомы соответственно. При пересчете этих показателей с учетом поправки на «стандартную» толщину роговицы в ее оптической зоне, принятую за 545 мкм, доля пациентов с компенсацией уровня ВГД

и II стадией уменьшилась на 8 % (до 69,93 %), с III стадией — на 1,5 % (до 14,42 %), в среднем уменьшившись на 6 %. Таким образом, только 51,81 % пациентов имели рекомендованный уровень офтальмотонуса. Не менее важным нам показались полученные результаты, в которых были отражены уровни офтальмотонуса,

показатель ЦТР и группы препаратов, с помощью которых был достигнут этот уровень ВГД (таблица 10). Для наглядности сравнений в

этой таблице приведены и данные здоровых лиц.

Таблица 10 — Показатели уровней ВГД, ЦТР, возраста и анамнеза на момент включения пациентов в исследование в зависимости от лечения, n = 812, M ± σ

Показатель	ВГД, мм рт. ст.	ЦТР, мкм	Возраст, годы	Анамнез, годы	
Здоровые лица, n = 175	19,90 ± 0,20	546,49 ± 1,39	70,71 ± 0,60	0,00 (глаукомы нет)	
Пациенты с глаукомой	ПГ, n = 236	20,05 ± 0,14	545,52 ± 1,20	71,04 ± 0,48	5,14 ± 0,30
	ББ, ПГ, n = 164	21,00 ± 0,20	547,02 ± 1,42	73,45 ± 0,60	6,05 ± 0,17
	ББ + ПГ, n = 237	20,18 ± 0,16	543,34 ± 1,11	71,37 ± 0,42	5,25 ± 0,25
Достоверность отличий	p _{1,2} < 0,001	p _{1,2} = 0,389	p _{1,2} = 0,002	p _{1,2} = 0,002	
	p _{1,3} = 0,670	p _{1,3} = 0,251	p _{1,3} = 0,383	p _{1,3} = 0,072	
	p _{2,3} < 0,001U	p _{2,3} = 0,058	p _{2,3} = 0,007	p _{2,3} = 0,102	
Всего (для пациентов с глаукомой)	20,34 ± 0,09	545,11 ± 0,71	71,78 ± 0,28	5,41 ± 0,17	

Примечание. ББ + ПГ — фиксированная комбинация бета-адреноблокаторов и аналогов простагландинов; ББ, ПГ — нефиксированная комбинация бета-адреноблокаторов и аналогов простагландинов

В отличие от показателей пациентов, которые получали монотерапию препаратами простагландинового ряда либо фиксированную комбинацию бета-адреноблокаторов и ПГ, для лиц, чей режим лечения состоял из нефиксированной комбинации ББ и ПГ, было характерно несколько большее значение уровня ВГД (21,00 ± 0,20 мм рт. ст.), более длительный анамнез (6,05 ± 0,17 года) и возраст пациентов (73,45 ± 0,60 года). Все различия были статистически достоверными за исключением анамнеза, одинакового у больных глаукомой, получавших фиксированную и нефиксированную комбинации препаратов (5,25 ± 0,25 и 6,05 ± 0,17 года соответственно). Не было установлено разли-

чий в показателе ЦТР у лиц, получавших разные группы антиглаукомных гипотензивных препаратов. Вместе с тем у всех пациентов с III стадией глаукомы вне зависимости от режима уровень ВГД был выше, чем уровень офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией болезни. Как при развитой, так и при далеко зашедшей стадии глаукомы не было установлено достоверных отличий в уровнях ВГД между режимами, которые были основаны на монотерапии препаратами простагландинового ряда и применении фиксированной комбинации ББ + ПГ, а уровень офтальмотонуса при использовании режима нефиксированной комбинации ББ и ПГ был выше вне зависимости от стадии глаукомы (таблица 11).

Таблица 11 — Показатели уровней ВГД и режимы инстилляций, n = 637, M ± σ, мм рт. ст.

Показатель	II стадия	III стадия	Достоверность отличий по стадиям
Пациенты с глаукомой	ПГ, n = 236 n = 176	19,84 ± 0,14 n = 60	p = 0,031
	ББ, ПГ, n = 164 n = 109	20,61 ± 0,23 n = 55	p = 0,010
	ББ + ПГ, n = 237 n = 143	19,80 ± 0,18 n = 93	p = 0,003
Достоверность отличий по группам препаратов	p _{1,2} = 0,001 p _{1,3} = 0,689 p _{2,3} = 0,001	p _{1,2} = 0,021 p _{1,3} = 0,819 p _{2,3} = 0,033	—
Средние значения	20,03 ± 0,10	20,99 ± 0,19	—

Наконец, в таблице 12 указаны показатели установленной эффективности продолжи-

тельности сроков назначенных режимов инстилляций.

Таблица 12 — Режим инстилляций, стадия заболевания и установленная продолжительность действия режима на момент включения пациентов в исследование, n = 540

Показатель	II стадия	III стадия	Достоверность отличий по стадиям
Пациенты с глаукомой	ПГ, n = 159 n = 122	3,01 ± 0,40 n = 37	p = 0,013
	ББ, ПГ, n = 144 n = 100	1,91 ± 0,13 n = 44	p = 0,953
	ББ + ПГ, n = 237 n = 143	1,90 ± 0,20 n = 94	p = 0,194
Достоверность отличий по группам	p _{1,2} = 0,844	p _{1,2} = 0,049	—

препаратов	$p_{1,3} = 0,779$ $p_{2,3} = 0,834$	$p_{1,3} = 0,109$ $p_{2,3} = 0,488$	
Средние значения	$1,91 \pm 0,08$	$1,91 \pm 0,13$	—

Общее количество пациентов с глаукомой, у которых режим инстилляционных назначений был изменен хотя бы один раз, составило 540 человек (540 глаз, 84,8 %), в 97 (15,2 %) случаях наблюдений он не менялся от момента первого назначения. Смена режима, по данным исследователей, была обусловлена неэффективностью лечения, и в целом эти данные соотносятся с результатами, приведенными в таблице 9. Длительность применения комбинированной терапии не отличалась независимо от стадии болезни, составив в среднем менее двух лет. Пациенты со II стадией глаукомы использовали все режимы в течение одинакового промежутка времени, а больные с далеко зашедшей стадией могли дольше использовать режим инстилляций ПГ, чем комбинированную терапию.

Заключение

Показатели офтальмотонуса здоровых лиц и пациентов с развитой стадией глаукомы были сопоставимы и ниже, чем у больных с далеко зашедшей стадией заболевания. Разница в уровнях офтальмотонуса между больными со II и III стадиями глаукомы составила 1 мм рт. ст. ($p < 0,001$). В возрастной группе от 60 до 69 лет уровень ВГД у лиц с далеко зашедшей стадией глаукомы был статистически достоверно выше, чем у больных с развитой стадией заболевания и у здоровых лиц. В группе контроля обнаружено статистически значимое повышение уровня ВГД при измерении в интервале между 10 и 12 часами ($p = 0,027$). При изучении данных больных с глаукомой между собой и в пределах одной стадии таких различий установлено не было.

Целевые значения уровня ВГД у больных с развитой стадией глаукомы (≤ 21 мм рт. ст.) были достигнуты у 69,93 % пациентов, а значения ≤ 18 мм рт. ст. у 14,42 % больных с далеко зашедшей стадией. Таким образом, установлено, что только 51,81 % пациентов имели безопасные уровни ВГД, а стабилизация ГОН сохранялась на протяжении $3,60 \pm 0,14$ года, с переходом к следующей стадии через $7,13 \pm 0,28$ года.

Оба метода измерений толщины роговицы в ее оптической зоне продемонстрировали сопоставимые результаты. Не было обнаружено различий и при изучении показателя ЦТР между здоровыми и больными глаукомой лицами женского и мужского пола, а также при сравнении данных пациентов с разными стадиями заболевания ($545,58 \pm 0,87$ и $544,14 \pm 1,23$ мкм соответственно, $p = 0,344$). В пределах одной стадии пациенты с развитой стадией глаукомы в возрасте от 60 до 69 лет имели наиболее «толстую» роговицу

— $548,50 \pm 1,27$ мкм по сравнению с результатами больных в возрасте от 70 до 79 лет и от 80 до 89 лет, что свидетельствует в пользу прогрессирующих корнеальных изменений при глаукоме.

Пациенты, включенные в исследование, использовали одну из трех схем инстилляций антиглаукомных препаратов, при этом достоверных различий в показателе ЦТР на фоне лечения обнаружено не было. При сопоставимом сроке анамнеза у лиц, которые получали комбинированное лечение, уровень офтальмотонуса был выше в той группе, которая получала нефиксированную комбинацию ББ и ПГ, независимо от стадии глаукомы. Контролируемое понижение уровня ВГД при использовании схем комбинированной терапии составило в среднем менее двух лет.

Результаты исследования могут быть использованы с целью определения оптимальных границ офтальмотонуса, а также при выборе оптимальных одного или нескольких препаратов на старте лечения и при динамическом наблюдении за больными с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев, В. Н. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции / В. Н. Алексеев, Е. А. Егоров, Е. Б. Мартынова // Клини. офтальмол. — 2001. — № 2. — С. 38–40.
2. Куроедов, А. В. Центральная толщина роговицы как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы / А. В. Куроедов, В. В. Городничий // Глаукома. — 2008. — № 4. — С. 20–28.
3. Рожко, Ю. И. Связь центральной толщины роговицы с основными структурно-функциональными офтальмологическими характеристиками и биохимическими показателями у больных первичной глаукомой / Ю. И. Рожко, Л. Н. Марченко // Офтальмология в Беларуси. — 2009. — № 2. — С. 18–29.
4. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials / R. Varma [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 145, № 2. — P. 336–342.
5. Панина, Н. Б. О нормах внутриглазного давления / Н. Б. Панина // Глаукома и другие заболевания глаз. — Л., 1971. — С. 7–12.
6. Водовозов, А. М. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме / А. М. Водовозов. — Волгоград: БИ, 1991. — С. 23–52.
7. Ehlers, N. Applanation tonometry and central corneal thickness / N. Ehlers, T. Bramsen, S. Sperling // Acta Ophthalmol. (Copenh). — 1975. — Vol. 53, № 1. — P. 34–43.
8. Whitacre, M. M. The effect of corneal thickness in applanation tonometry / M. M. Whitacre, R. A. Stein, K. Hassanein // Am. J. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 115, № 5. — P. 592–596.
9. Егоров, Е. А. Влияние толщины роговицы на уровень внутриглазного давления среди различных групп пациентов / Е. А. Егоров, М. В. Васина // Клини. офтальмол. — 2006. — № 1. — С. 16–19.
10. Алексеев, В. Н. Взаимосвязь пахиметрических показателей и уровня офтальмотонуса среди здоровой популяции и больных первичной открытоугольной глаукомой / В. Н. Алексеев, И. Б. Литвин // Глаукома. — 2009. — № 4. — С. 17–20.
11. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества / П. В. Авдеев [и др.: «Научный авангард»] // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. — 2012. — № 2(8). — С. 57–69.

12. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии / Р. В. Авдеев [и др.: «Научный авангард»] // Глаукома. Журнал НИИГБ РАМН. — 2013. — № 2. — С. 53–60.

13. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы / Р. В. Авдеев [и др.: «Научный авангард»] // Российск. офтальмол. журн. — 2013. — № 3. — С. 9–16.

14. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при

одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулодистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния / Р. В. Авдеев [и др.: «Научный авангард»] // Офтальмология. Восточная Европа. — 2013. — № 4. — С. 15–25.

15. Козлова, Л. П. Характеристика течения I стадии открытоугольной глаукомы / Л. П. Козлова, Н. А. Спорова, С. А. Леонов // Вестн. офтальмол. — 1983. — № 2. — С. 14–15.

Поступила 18.02.2015

УДК 616.517-085

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ВУЛЬГАРНОГО СТРЕПТОКОКК-АССОЦИИРОВАННОГО ПСОРИАЗА

Т. А. Сикорская, А. М. Лукьянов

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Проведена оценка эффективности включения в стандартную терапию вульгарного стрептококк-ассоциированного псориаза кларитромицина, линекса, эссенциале форте. Установлено, что у большинства пациентов происходит нормализация уровня антител к стрептококковым антигенам и выраженный регресс псориатических элементов кожи. У 35,3 % пациентов при нормальных титрах АСЛО крови остается повышенным уровень стрептодерказы В, что является прямым показанием для повторного курса предложенного лечения или тонзилэктомии. Пациенты, получавшие только стандартную терапию, имели высокий уровень стрептококковых антител крови и сохраняющуюся активность псориатического процесса.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, стрептококк-ассоциированный псориаз, стрептококк, антистрептолизин О, стрептодерказа В, кларитромицин.

THE OPTIMIZING DRUG THERAPY OF STREPTOCOCCUS-ASSOCIATED PSORIASIS VULGARIS

T. A. Sikorskaya, A. M. Lukyanov

Belarusian State Medical University, Minsk

The efficiency of using *Clarithromycin*, *Linex* and *Essentiale forte* in the standard therapy of streptococcus-associated psoriasis vulgaris has been evaluated. The majority of patients revealed normal levels of anti-streptococcus antibodies and marked regression of psoriatic skin areas. 35.3 % of patients have increased streptoderkaz B levels with normal antistreptolysin O titers, which is a direct indication for prescription of a repeated course of the treatment or tonsillectomy. The majority of patients have been found to have normal levels of streptococcus antibodies in the blood and expressed regression of psoriatic skin components.

Key words: psoriasis vulgaris, streptococcus-associated psoriasis, streptococcus, antistreptolysin O, streptoderkaz B, *Clarithromycin*.

Введение

Псориаз (Пс) по-прежнему остается одним из наиболее распространенных дерматозов, приводящих к ухудшению качества жизни, снижению работоспособности и социальной активности пациентов [1]. Многими авторами признается микроб-ассоциированная форма Пс, при которой пусковым механизмом заболевания является β-гемолитический стрептококк [2–5]. По мнению авторов, стрептококк проникает как вне-, так и внутри клетки, где обеспечивает свою защиту от иммунных комплексов и антибактериальной терапии [6]. Факторами патогенности возбудителя являются специфические токсины (стрептолизины О, S, пирогенный экзотоксин) и поверхностные компоненты стрептококковой клеточной стенки (М-протеин, гиалуриновая кислота) [7]. Особое значение в развитии Пс

придается суперантигенам стрептококка и молекулярной мимикрии, проявляющейся одинаковой или очень похожей последовательностью аминокислот возбудителя и собственных протеинов пациента, М-протеина стрептококка и кератиноцитов человека [8, 9]. По мнению авторов, презентация этих участков пептидов HLA-молекулами Т-лимфоцитам вызывает нарушение иммунной толерантности и перекрестно-реактивный ответ между патогеном и хозяином. За счет структурной общности М-протеина стрептококка и кератиноцитов пациентов Т-клеточный ответ направлен как против возбудителя, так и против эпидермального аутоантигена, вызывая тем самым аутоиммунный ответ. Fry L. [10] подтвердил наличие перекрестной реакции лимфоцитов периферической крови у пациентов с Пс на антигены стрептококка и кератина кожи человека,

причем наиболее выраженная реакция наблюдалась у HLA-позитивных пациентов.

В ряде экспериментальных работ показано, что субпопуляция активированных CD4+ T-лимфоцитов, выделенных из кожи в области псориазических высыпаний, реагирует на экстракт клеточной оболочки стрептококка группы А, содержащий комплекс антигенов, и на изолированный М-протеин усилением пролиферации и продукции интерферона [11, 12].

Для диагностики стрептококковой инфекции используются микробиологическое исследование мазка и определение уровня стрептококковых антител в виде антистрептолизина О (АСЛО) и стрептодерназы В (ADNs В) [13]. Повышение АСЛО начинается с 7–10 дней после начала заболевания, достигает максимума через 3–6 недель и при неосложненном течении через 6–8 недель ослабевает. Антитела к ADNs В нарастают в течение 1–2 недель после начала инфекции, достигают максимума лишь через 6–8 недель, то есть позже чем титр АСЛО [10]. Инфекция персистирует 2–3 месяца. Определение специфических антител к стрептококку целесообразно для диагностики недавно перенесенной стрептококковой инфекции, хронического носительства и контроля за течением заболевания [4, 14]. По мнению J. Prinz [8, 15], для диагностики стрептококкового носительства необходимо проводить определения титра двух специфических к стрептококку антител (АСЛО, ADNs В) ввиду ограниченной чувствительности методов.

Для лечения стрептококк-ассоциированного Пс Leung предложил назначать рифампицин в комбинации с пенициллином или эритромицином и установил положительную динамику в виде регресса высыпаний [16]. Назначение пациентам с Пс в одних случаях пролонгированных пенициллинов [17], в других — азитромицина [18] приводило не только к некоторому улучшению клинических проявлений заболевания, но и снижало титр АСЛО.

Вместе с тем в доступных литературных источниках отсутствуют данные об использовании кларитромицина в лечении стрептококк-ассоциированного Пс. По данным В. Л. Рыбкиной [19], кларитромицин действует не только антибактериально, но и активно влияет на процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, экспрессию кластеров дифференцировки и пролиферативную активность лимфоцитов больных псориазом *in vitro*. Автором установлено, что в культуре кларитромицин угнетает пролиферацию кератиноцитов пациентов с Пс и увеличивает степень их дифференцировки. Влияние этого препарата было опосредованным и осуществлялось через CD4+ лимфоциты. Кларитромицин уменьшает коли-

чество CD25+-лимфоцитов и снижает спонтанную и ФГА-индуцированную пролиферацию лимфоцитов пациентов.

Некоторыми авторами [20] у пациентов с Пс диагностирован синдром избыточного бактериального роста, при котором установлены изменения состава микрофлоры не только толстой кишки, но и транслокация патогенных микроорганизмов в тонкий кишечник, сопровождающаяся увеличением степени тяжести псориазического процесса.

Включение кларитромицина вместе с биопрепаратами (линекс) в комплексную терапию микроб-ассоциированного Пс, на наш взгляд, с одной стороны, может санировать очаги хронической стрептококковой инфекции, а с другой — корригировать патогенетические механизмы Пс и восстанавливать биоценоз кишечника.

Выявленные нами ранее расстройства протеиназно-ингибиторной системы в виде гиперпротеиназемии, эндотоксикоза, дефицита белков-ингибиторов [21] диктуют необходимость назначения гепатопротектора эссенциале форте, который, по нашему мнению, может улучшить синтез белков ингибиторов, дезинтоксикационную функцию печени и тем самым снизить активность псориазического процесса.

Цель исследования

Оценить эффективность включения кларитромицина, линекса, эссенциале форте в комплексную терапию пациентов с вульгарным стрептококк-ассоциированным псориазом и сравнить результаты лечения с исходным клинико-иммунологическим статусом и стандартной терапией.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 37 пациентов с вульгарным стрептококк-ассоциированным Пс в возрасте от 18 до 35 лет ($30,1 \pm 1,67$). Мужчин было 15 (40,5 %), женщин — 22 (59,5 %). Средняя длительность заболевания составила 48,0 (24,5–120,0) месяцев.

В основную группу наблюдения вошло 17 человек, получавших наряду со стандартной терапией двухнедельный курс кларитромицина по 500 мг 2 раза в день, линекса — по 2 капсулы 3 раза в день и эссенциале форте — по 2 капсулы 3 раза в день в течение месяца. В группу сравнения вошло 20 пациентов, однородных по возрасту, полу, площади и тяжести псориазических поражений, получавших стандартное лечение, которое состояло из дезинтоксикационной, антигистаминной, антиоксидантной, витаминной и местной терапии.

С целью установления стрептококковой ассоциации вульгарного Пс и динамического наблюдения пациентов каждой группы определялся титр АСЛО на автоматическом биохимическом анализаторе BS220 с использова-

нием тест-систем Диасенс (Республика Беларусь). Уровень ADNsB изучался методом латексной иммунопреципитации тест-системой NLatexADNase B (Siemens). Оценка площади и тяжести псориазического процесса проводилась с помощью индекса PASI [22]. Титры АСЛО, ADNs B и индекс PASI определялись до лечения, через три, шесть и двенадцать месяцев после проведенной терапии в каждой группе наблюдения. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «Statistica», 10.

Результаты и обсуждение

Включение кларитромицина, линекса, эссенциале форте в комплексную терапию пациентов с вульгарным микроб-ассоциированным Пс позволило через три месяца достоверно снизить титр АСЛО, ADNs B крови и показатели площади и тяжести псориазического процесса (таблица 1). Если до лечения уровень АСЛО у этой категории пациентов составил 323,0 (278,0–410,0) iu/ml, ADNs B — 459,0 (366,0–535,0) iu/ml, то после лечения — 260,0 (188,0–321,0) iu/ml (p = 0,000) и 311,0 (221,0–430,0) iu/ml (p = 0,000) соответственно. Улучшились как общие (p = 0,000), так и частные показатели PASI головы (p = 0,001), верхних (p = 0,001), нижних (p= 0,003) конечностей и туловища (p = 0,001). Вместе с тем внутригрупповой анализ выявил у 58,8 % пациентов сохранение

высоких титров АСЛО, ADNs B, что, на наш взгляд, было обусловлено длительным течением хронического декомпенсированного тонзиллита и высоким исходным уровнем стрептококковых антител у этой категории пациентов.

Шестимесячное наблюдение пациентов основной группы установило положительную динамику лабораторных и клинических проявлений вульгарного микроб-ассоциированного Пс. Так, концентрация АСЛО крови уменьшилась на 147 iu/ml и составила 176 (145–274) iu/ml (p = 0,000), ADNs B — на 258 iu/ml и составила 201 (143–290) iu/ml (p = 0,000). Использование кларитромицина, линекса, эссенциале форте приводило к исчезновению псориазических элементов на коже головы и была связана, по нашему мнению, с санированием хронических очагов стрептококковой инфекции, улучшением микробного пейзажа кишечника и дезинтоксикационной функции печени. Обращало на себя внимание то, что проведенная терапия снижала общие и частные показатели PASI, но не приводила к их полной нормализации. Общая величина площади и тяжести псориазического процесса уменьшилась с 25,3 (22,8–28,5) до 13,8 (9,6–17,9) (p = 0,000), PASI верхних конечностей — с 5,4 (4,2–6,4) до 1,6 (0,0–3,0) (p = 0,001), туловища — с 8,1 (6,0–9,9) до 4,8 (2,4–6,3) (p = 0,001), нижних конечностей — с 10,8 (7,2–12,0) до 7,2 (4,8–8,0) (p = 0,001).

Таблица 1 — Динамика показателей титра АСЛО, ADNs B, индекса PASI у пациентов при лечении вульгарного микроб-ассоциированного псориаза с включением в стандартную терапию кларитромицина, линекса, эссенциале форте

Сроки наблюдения	АСЛО, iu/ml	ADNs B, iu/ml	PASI голова	PASI верхние конечности	PASI туловище	PASI нижние конечности	PASI общее
До лечения	323 (278–410)	459 (366–535)	1,6 (1,2–2,4)	5,4 (4,2–6,4)	8,1 (6,0–9,9)	10,8 (7,2–12,0)	25,3 (22,8–28,5)
Через 3 месяца	260 (188–321)	311 (221–430)	0,0 (0,0–0,6)	2,8 (2,0–3,6)	5,4 (3,6–7,2)	8,0 (5,6–9,6)	16,2 (13,8–20,0)
Через 6 месяцев	176 (145–274)	201 (143–290)	0,0 (0,0–0,0)	1,6 (0,0–3,0)	4,8 (2,4–6,3)	7,2 (4,8–8,0)	13,8 (9,6–17,9)
Через 12 месяцев	156 (118–187)	179 (140–232)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–2,4)	4,5 (2,4–5,4)	7,2 (4,0–7,2)	11,2 (7,2–15,4)
p1–2	T=0,0 p=0,000	T=0,0 p=0,000	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,003	T=0,0 p=0,000
p1–3	T=0,0 p=0,000	T=0,0 p=0,000	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,000
p1–4	T=0,0 p=0,000	T=0,0 p=0,000	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,000
p2–3	T=0,0 p=0,000	T=0,0 p=0,000	—	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,003	T=0,0 p=0,001
p2–4	T=0,0 p=0,000	T=0,0 p=0,000	—	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001	T=0,0 p=0,001
p3–4	T=1,5 p=0,000	T=3,0 p=0,001	—	T=0,0 p=0,012	—	—	T=1,0 p=0,002

Таким образом, включение кларитромицина, линекса, эссенциале форте в комплексную терапию вульгарного стрептококк-ассоциированного Пс позволяет добиться положительных результатов в иммунологических показателях и клинических проявлениях заболевания в течение шести месяцев наблюдения без полного исчезновения псориазических элементов на коже верхних, нижних конечностей и туловище.

Анализ лабораторных и клинических данных через двенадцать месяцев от начала проведенного лечения установил дальнейшее падение титра антител к стрептолизину О — до

156 (118–187) iu/ml (p = 0,000), стрептодермазе В — до 179 (140–232) iu/ml (p = 0,001) и улучшение показателей площади и тяжести псориазического процесса. Так, нами отмечено снижение величин общего PASI (p = 0,002) и верхних конечностей (p = 0,012). Что касалось PASI туловища и нижних конечностей, то их показатели с шести до двенадцати месяцев достоверно не менялись и составили 4,5 (2,4–5,4) (p > 0,1) и 7,2 (4,0–7,2) (p > 0,1) соответственно. Отсутствие положительной динамики в площади и тяжести псориазического процесса на туловище и нижних конечностях обусловлено, на наш взгляд, либо не-

достаточным временем для регресса воспалительного процесса, либо выраженной активностью аутоиммунного процесса кожи этих областей тела вследствие сохраняющейся циркуляции антигенов стрептококка. Внутригрупповой анализ уровня АСЛО, АДNs В крови показал, что у 35,3 % пациентов через год после проведенной терапии при нормальных показателях титра антител к стрептолизину О оставался высоким титр антител к стрептодерназе В, что свидетельствовало о персистенции стрептококка, его антигенов и необходимости дальнейшего диспансерного наблюдения пациентов этой категории.

Таким образом, включение кларитромицина, линекса, эссенциале форте в комплексную терапию вульгарного стрептококк-ассоциированного Пс является оправданным, патогенетически обоснованным и весьма эффективным. У большинства пациентов нормализуются показатели АСЛО, АДNs В крови и наблюдается выраженный регресс псориатического воспалительного процесса кожи. Пациенты, имеющие в течение года высокий уровень антител к стрептодерназе В, сохраняющиеся показатели PASI туловища и нижних конечностей, нуждаются либо в повторной, предложенной нами лекарственной терапии, либо в хирургической санации хронических очагов стрептококковой инфекции.

Динамическая оценка иммунологических и клинических проявлений Пс после стандартной терапии (без кларитромицина, линекса, эссенциале форте) (таблица 2) установила рост титра антител к стрептолизину О и стрептодерназе В уже через три месяца наблюдения, что свидетельствовало о сохранении персистенции возбудителя и об отсутствии патогенетической эффективности проведенного лечения. Если до стандартной терапии титр АСЛО составил 376,5 (309–490,5) iu/ml, АДNs В — 469 (325,5–770,5) iu/ml, то через 3 месяца после стандартной терапии — 413 (338,5–506) iu/ml ($p = 0,000$) и 506,5 (345–760) iu/ml ($p = 0,048$) соответственно. Волнообразно менялись в течение трех месяцев показатели площади и тяжести псориатического процесса. Так, величина PASI головы увеличилась с 1,8 (1,2–2,4) до 2,3 (1,9–3,0) ($p = 0,007$), а PASI верхних конечностей уменьшилась с 5,1 (4,2–6,6) до 3,2 (2,4–6,0) ($p = 0,011$), туловища — с 8,1 (6,3–9,0) до 5,4 (3,6–8,6) ($p = 0,015$), нижних конечностей — с 9,8 (8,0–11,4) до 8,2 (6,8–10,8) ($p = 0,01$). Приведенные данные подтверждают мнение некоторых авторов [2, 3, 4, 8] о тесной связи стрептококковой инфекции и микроб-ассоциированного псориаза, активной роли антистрептококковых антител в поддержании псориатического воспалительного процесса кожи.

Таблица 2 — Динамика показателей титра АСЛО, АДNs В, индекса PASI у пациентов при лечении вульгарного микроб-ассоциированного псориаза стандартной терапией (без кларитромицина, линекса, эссенциале форте)

Сроки наблюдения	АСЛО, iu/ml	АДNs В, iu/ml	PASI голова	PASI верхние конечности	PASI туловище	PASI нижние конечности	PASI общее
До лечения	376,5 (309–490,5)	469 (325,5–770,5)	1,8 (1,2–2,4)	5,1 (4,2–6,6)	8,1 (6,3–9,0)	9,8 (8,0–11,4)	24,2 (21,9–28,8)
Через 3 месяца	413 (338,5–506)	506,5 (345–760)	2,3 (1,9–3,0)	3,2 (2,4–6,0)	5,4 (3,6–8,6)	8,2 (6,8–10,8)	18,9 (15,1–27,0)
Через 6 месяцев	434 (382–532)	526,5 (416–752,5)	3,0 (2,0–3,3)	3,8 (0,7–6,0)	5,1 (3,3–9,0)	8,2 (6,2–10,8)	21,5 (12,6–27,5)
Через 12 месяцев	461,5 (414,5–529,5)	536,5 (434–752,5)	3,3 (2,1–4,0)	4,2 (2,4–6,0)	6,3 (3,6–9,0)	8,2 (6,8–10,8)	23,2 (16,3–27,4)
p1-2	T=3,0 p=0,000	T=52,0 p=0,048	T=7,0 p=0,007	T=15,0 p=0,011	T=17,0 p=0,015	T=4,0 p=0,01	T=22,5 p=0,019
p1-3	T=12,5 p=0,001	T=44,5 p=0,024	T=4,0 p=0,002	T=16,0 p=0,012	T=13,5 p=0,014	T=4,0 p=0,01	T=24,0 p=0,023
p1-4	T=10,0 p=0,000	T=43,5 p=0,022	T=3,0 p=0,001	T=22,5 p=0,033	T=4,0 p=0,017	T=5,0 p=0,013	—
p2-3	T=27,0 p=0,004	T=46,0 p=0,028	T=0,0 p=0,008	—	—	—	—
p2-4	T=22,5 p=0,002	T=39,0 p=0,024	T=4,0 p=0,004	—	—	—	T=27,0 p=0,034
p3-4	T=3,0 p=0,001	T=50,0 p=0,04	T=8,0 p=0,015	T=0,0 p=0,012	—	—	T=11,0 p=0,005

Шестимесячное наблюдение пациентов группы сравнения позволило установить рост уровня АСЛО крови до 434 (382–532) iu/ml ($p = 0,001$), АДNs В — до 526,5 (416–752,5) iu/ml ($p = 0,024$) по сравнению с исходными данными и изменение площади и тяжести псориатического процесса. Нарастание стрептококковых антител сопровождалось увеличением индекса PASI головы до 3,0 (2,0–3,3), что в 1,7 раза было выше исходных данных ($p = 0,002$) и в 1,3 раза больше трехмесячных величин ($p = 0,008$). Остальные параметры PASI оставались

более низкими по сравнению с показателями до лечения и неизменными по отношению к величинам трехмесячного наблюдения.

Обобщая полученные результаты исследования, можно утверждать, что стандартная терапия (без кларитромицина, линекса, эссенциале форте) не влияет на титр стрептококковых антител, не санирует хронические очаги стрептококковой инфекции и создает условия для поддержания псориатического процесса у этой категории пациентов.

Сравнительный анализ динамики иммунологических и клинических проявлений заболевания через двенадцать месяцев после стандартной терапии выявил дальнейшее нарастание титра АСЛО — с 376,5 (309–490,5) iu/ml до 461,5 (414,5–529,5) iu/ml ($p = 0,000$), АДNs В крови — с 469,0 (325,5–770,5) iu/ml до 536,5 (434–752,5) iu/ml ($p = 0,022$) и возвращение общего индекса PASI до исходного уровня ($p > 0,1$), что является, на наш взгляд, прямым показанием для назначения антибактериальной терапии.

Таким образом, стандартная терапия стрептококк-ассоциированного Пс, улучшая в течение трех первых месяцев общие показатели площади и тяжести псориазического процесса, создает видимую эффективность проведенного лечения. Нарастание уровня антител к стрептолизину О, стрептодерназе В свидетельствует о персистенции антигенов стрептококка, его активном участии в поддержании воспалительного процесса и подтверждается изначально постоянным увеличением индекса PASI головы, а затем и общим показателем площади и тяжести псориазического процесса.

Выводы

1. Включение кларитромицина, линекса, эссенциале форте в комплексную терапию вульгарного стрептококк-ассоциированного псориаза является оправданным, патогенетически обоснованным и весьма эффективным.

2. Предложенная терапия у большинства пациентов нормализует показатели АСЛО, АДNs В крови и приводит к выраженному регрессу псориазического процесса кожи. Пациенты, имеющие в течение года высокий уровень антител к стрептодерназе В, нуждаются либо в повторной лекарственной терапии, либо в хирургической санации хронических очагов стрептококковой инфекции.

3. Стандартная терапия (без кларитромицина, линекса, эссенциале форте) не влияет на титр стрептококковых антител, не санирует хронические очаги стрептококковой инфекции и создает условия для поддержания псориазического процесса у этой категории пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болевич, С. Б. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез / С. Б. Болевич, А. А. Уразалина // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2013. — № 2 (42). — С. 202–206.
2. Лавров, А. А. Роль инфекционных агентов в патогенезе псориаза / А. А. Лавров, В. А. Корсунская // Дерматовенерология и дерматокосметология. — 2013. — № 3. — С. 38–41.

3. Роль инфекционного стимула в инициации и поддержании иммунного воспаления при псориазе (обзор) / Н. А. Слесаренко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2014. — № 3. — С. 530–537.

4. Prinz, J. C. Disease mimicry — a pathogenetic concept for T cell-mediated autoimmune disorders triggered by molecular mimicry? / J. C. Prinz // Autoimmun. Rev. — 2004. — Vol. 3, № 1. — P. 10–15.

5. The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis / S. L. Sigurdardotir [et al.] // Br. J. Dermatol. — 2013. — Vol. 168, № 2. — P. 237–242.

6. Гаджимирзаев, Г. А. О некоторых положениях проблемы хронического тонзиллита / Г. А. Гаджимирзаев // Вестник оториноларингологии. — 2010. — № 6. — С. 34–35.

7. Маянский, А. Н. Стрептококки: микробиология и патология / А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2010. — № 2. — С. 9–20.

8. Принц, Й. Значение стрептококка в патогенезе псориаза / Й. Принц // Дерматолог. — 2010. — № 1. — С. 11–18.

9. Membranous cells in nasal-associated lymphoid tissue: a portal of entry for the respiratory mucosal pathogen group A streptococcus / H. S. Park [et al.] // J. Immunol. — 2003. — Vol. 171, № 5. — P. 2532–2537.

10. Fry, L. Triggering psoriasis: the role of infections and medications / L. Fry, B. S. Baker // Clin. Dermatol. — 2007. — № 25. — P. 606–615.

11. Evidence for a Streptococcal Superantigen-driven Process in Acute Guttate Psoriasis / D. Leung [et al.] // J Clin Invest Inc. — 1995. — № 11. — P. 2106–2112.

12. Leung, D. Y. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production / D. Y. Leung // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 181, № 2. — P. 747–753.

13. Бакрадзе, М. Д. Дифференциальная диагностика острых бактериальных и вирусных тонзиллитов у детей / М. Д. Бакрадзе, А. С. Дармалян // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2009. — № 2. — С. 56–61.

14. Мальцева, Г. С. Клиническое значение определения ревматоидного фактора, С-реактивного белка, антистрептолизина Оу больных с хроническим тонзиллитом / Г. С. Мальцева, М. А. Уханова, Е. В. Тырнова // Российская оториноларингология. — 2010. — № 4(47). — С. 45–51.

15. Prinz, J. C. Psoriasis vulgaris, streptococci and the immune system: a riddle to be solved soon? / J. C. Prinz // Scand. J. Immunol. — 1997. — Vol. 45(6). — P. 583–586.

16. Leung, D. Y. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production / D. Y. Leung // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 181, № 2. — P. 747–753.

17. Saxena, V. N. Long-term use of penicillin for the treatment of chronic plaque psoriasis / V. N. Saxena, J. Dogra // Eur. J. Dermatol. — 2005. — Vol. 15, № 5. — P. 359–362.

18. Saxena, V. N. Long-term oral azithromycin in chronic plaque psoriasis: a controlled trial / V. N. Saxena, J. Dogra // Eur. J. Dermatol. — 2010. — Vol. 20, № 3. — P. 329–333.

19. Рыбкина, В. Л. Обоснование применения кларитромицина для лечения псориаза / В. Л. Рыбкина // Медицинская иммунология. — 2005. — № 4. — С. 405–410.

20. Новые подходы к диагностике кишечного дисбиоза у пациентов с псориазической болезнью / Н. Г. Гумаюнова [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2009. — № 2. — С. 93–97.

21. Сикорская, Т. А. Протеиназно-ингибиторная активность и уровень эндогенной интоксикации у пациентов с псориазом / Т. А. Сикорская, Г. Н. Бычко, А. М. Лукьянов // Медицинский журнал. — 2014. — № 4. — С. 112–117.

22. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич. — М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — 352 с.

Поступила 05.05.2015

УДК 615.065:616.33:616.34

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОВ *HELICOBACTER PYLORI* В РАЗВИТИИ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Е. А. Дикарева¹, А. В. Воропаева², Е. В. Макаренко¹, С. И. Пиманов¹

¹Витебский государственный медицинский университет
²Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Цель: изучить влияние генов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на вероятность возникновения гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование было включено 116 инфицированных *H. pylori* пациентов с РА, длительно принимающих НПВС. Всем пациентам проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Во время ЭГДС выполнялась биопсия слизистой оболочки антрального отдела желудка для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. У пациентов с гастропатией, индуцированной приемом НПВС (НПВС-гастропатией), чаще встречались *vacAm2* ($\chi^2 = 5,44$; $p = 0,016$), *vacAs2* ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,030$), *iceA2* ($\chi^2 = 6,59$; $p = 0,030$) и *dupA* ($\chi^2 = 4,12$; $p = 0,038$) гены *H. pylori*, а также комбинация *vacAm2/vacAs2/iceA2/dupA* генов ($\chi^2 = 4,37$; $p = 0,034$).

Заключение. Инфицирование пациентов с РА, которые длительно принимают НПВС, микроорганизмом *H. pylori*, имеющим ген *vacAm2*, *vacAs2*, *iceA2* или *dupA*, а также их комбинацию, может стать дополнительным фактором риска развития НПВС-гастропатии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, нестероидные противовоспалительные средства, гены.

THE ROLE OF THE *HELICOBACTER PYLORI* GENES IN THE DEVELOPMENT OF GASTROPATHY INDUCED BY INTAKE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Е. А. Dikareva¹, А. V. Voropayeva², Е. V. Makarenko¹, S. I. Pimanov¹

¹Vitebsk State Medical University
²Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Objective: to study the influence of the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) genes on the probability of occurrence of gastropathy induced by intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in patients suffering from rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included 116 RA patients infected with *H. pylori* who had been taken NSAID for a long time. All the patients underwent esophagogastroduodenoscopy (EGDS). During EGDS biopsy of the mucous membrane of the antral part of the stomach was made to realize the polymerase chain reaction (PCR).

Results. The patients suffering from gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID-gastropathy) most often had *H. pylori* genes: *vacAm2* ($\chi^2 = 5.44$; $p = 0.016$), *vacAs2* ($\chi^2 = 4.11$; $p = 0.030$), *iceA2* ($\chi^2 = 6.59$; $p = 0.030$) and *dupA* ($\chi^2 = 4.12$; $p = 0.038$), and the combination of *vacAm2/vacAs2/iceA2/dupA* genes ($\chi^2 = 4.37$; $p = 0.034$).

Conclusion. Infection of RA patients having taken NSAID for a long time with *H. pylori* microorganism having *vacAm2*, *vacAs2*, *iceA2* or *dupA* genes or their combination can become an additional risk factor for the development of NSAID-gastropathy.

Key words: *Helicobacter pylori*, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, genes.

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — грамотрицательная жгутиковая спирально закрученная, микроаэрофильная бактерия с уреазной активностью, колонизирующая слизистую оболочку (СО) желудка [1]. С хеликобактерной инфекцией связывают развитие хронического гастрита, гастродуоденальных язв, рака желудка и МАЛТ-лимфомы [2].

Распространенность инфекции *H. pylori* зависит от региональных особенностей, социоэкономических факторов, этнической принадлежности и возраста человека. Хеликобактерная инфекция чаще встречается в развивающихся

странах и реже — в развитых. По данным эпидемиологических исследований, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения в 2010 г., инфицированность *H. pylori* взрослого населения колебалась от 11 % в Швеции до 70–90 % — в Нигерии, Бразилии, Мексике, Чили и Индии [3]. В Республике Беларусь распространенность инфекции *H. pylori* составляет более 70 % [4, 5].

В то же время не у всех инфицированных людей развиваются *H. pylori*-ассоциированные заболевания. Это может зависеть от популяционных особенностей человеческого организма и генотипа *H. pylori* [6].

Проведено большое число исследований, посвященных изучению влияния молекулярно-генетического состава *H. pylori* и факторов его патогенности на клиническое течение гастродуоденальных заболеваний. В настоящее время уделяется большое внимание изучению генотипа *H. pylori* как причины возникновения рака желудка, гастрита и гастродуоденальных язв. Рядом исследователей показана связь генов *H. pylori*, имеющих значение в ульцерогенезе: *cagA*, *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *babA*, *iceA1*, *iceA2* и *dupA* [6–9].

Общепризнано, что наряду с хеликобактерной инфекцией вторым наиболее значимым фактором ульцерогенеза является прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), однако влияние патогенных факторов *H. pylori* на вероятность возникновения эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны, индуцированных приемом НПВС, исследовано недостаточно.

Цель работы

Изучить влияние *cagA*, *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *babA*, *iceA1*, *iceA2* и *dupA* генов *H. pylori* на вероятность возникновения гастропатии, индуцированной приемом НПВС (НПВС-гастропатии) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы

В исследование по выявлению генетических факторов риска развития НПВС-гастропатии было включено 116 пациентов с РА (94 женщины и 22 мужчины) в возрасте от 25 до 74 лет, инфицированных *H. pylori*. Возраст обследованных (Me, 25-й и 75-й процентиля) составил 50,5 (46,0; 57,0) года. Все участники исследования длительно принимали нимесулид, диклофенак или мелоксикам в стандартной дозе. Длительность приема НПВС (Me, 25-й и 75-й процентиля) — 60,0 (36,0; 120,0) месяцев. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Участники исследования ранее не проходили эрадикацию *H. pylori* и в течение месяца до эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) не принимали антибиотики и (или) висмутосодержащие лекарственные средства.

ЭГДС проводилась по стандартной методике с осмотром пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки и обеспечивала визуальную верификацию НПВС-гастропатии. По данным ЭГДС все обследованные были разделены на две группы: 1 — пациенты с НПВС-гастропатией; 2 — с отсутствием эрозивно-язвенных изменений СО гастродуоденальной зоны. Во время ЭГДС осуществлялась гастробиопсия СО-антрального отдела желудка для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для выявления ДНК *H. pylori* использовали коммерческую ПЦР тест-систему производства ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ «АмплиСенс *H. pylori* 100-R» (Россия) для участка ДНК длиной 520 п.н. гена 16S рРНК.

Для выявления генотипов и аллельных вариантов *H. pylori* использовали известные последовательности праймеров, соответствующие участкам генов и синтезированные в институте физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, а также фирмой «TermoHybaid» (Германия). У всех участников исследования определяли *cagA*, *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *babA*, *iceA1*, *iceA2* и *dupA* гены *H. pylori*.

Оценка однородности пациентов двух вышеназванных групп была проведена сравнением по показателям, которые могли оказаться независимыми факторами риска язвообразования: возраст, продолжительность заболевания суставов, длительности приема НПВС, наличие язвенного анамнеза, частота применения глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) и ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Статистический анализ выполнялся с использованием аналитического пакета «Statistica», 10.0. Оценка соответствия нормальному распределению осуществлялась при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде: Me (25; 75), где Me — медиана, (25; 75) — 25-й и 75-й процентиля. Сравнение показателей возраста, продолжительности заболевания суставов, длительности приема НПВС у пациентов с НПВС-гастропатией и без эрозивно-язвенных изменений СО гастродуоденальной зоны выполняли методом непараметрической статистики с использованием U-теста Манна-Уитни. Для установления отличий по частоте приема ИПП и ГКС, наличие язвенного анамнеза в указанных группах применяли точный критерий Фишера. Оценку влияния *cagA*, *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *babA*, *iceA1*, *iceA2* и *dupA* генов *H. pylori* на риск развития НПВС-гастропатии проводили с использованием точного критерия Фишера. Вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наличие эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны, индуцированных приемом НПВС, было установлено у 36 (31 %) обследованных: в 26 случаях имели место эрозии желудка, 3 — эрозии двенадцатиперстной кишки, 5 — язва двенадцатиперстной кишки, 1 — язва желудка и 1 — эрозии СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

Пациенты с НПВС-гастропатией и без таковой не отличались по возрасту ($p = 0,08$), язвенному анамнезу ($p = 0,08$), продолжительности заболевания суставов ($p = 0,40$), длительности приема НПВС ($p = 0,57$), частоте употребления ГКС ($p = 0,21$) и ИПП ($p = 0,93$).

Данные по распространенности *cagA*, *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *babA*, *iceA1*, *iceA2* и *dupA* генов *H. pylori* представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение генотипов *H. Pylori* в группах обследования

Субтипы <i>H. pylori</i>	Группы обследования		Статистические показатели		
	пациенты с НПВС-гастропатией	пациенты без НПВС-гастропатии	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
<i>cagA</i>	12 (40 %), n = 30	35 (43,7 %), n = 80	0,02	0,829	0,86 (0,37–2,01)
<i>vacAm1</i>	15 (41,6 %), n = 36	38 (47,5 %), n = 80	0,15	0,688	0,79 (0,36–1,75)
<i>vacAm2</i>	24 (66,6 %), n = 36	33 (41,2 %), n = 80	5,44	0,016	2,85 (1,25–6,49)
<i>vacAs1</i>	10 (32,2 %), n = 31	30 (37,5 %), n = 80	0,09	0,661	0,79 (0,33–1,91)
<i>vacAs1a</i>	8 (22,8 %), n = 35	25 (31,2 %), n = 80	0,48	0,502	0,65 (0,26–1,64)
<i>vacAs1b</i>	1 (2,9 %), n = 34	3 (4,0 %), n = 75	0,08	1,00	0,73 (0,07–7,26)
<i>vacAs1c</i>	0 (0 %), n = 33	0 (0 %), n = 80	—	—	—
<i>vacAs2</i>	16 (44,4 %), n = 36	19 (23,7 %), n = 80	4,11	0,030	2,57 (1,11–5,92)
<i>babA</i>	11 (30,5 %), n = 36	30 (37,5 %), n = 80	0,26	0,533	0,73 (0,32–1,70)
<i>iceA1</i>	7 (19,4 %), n = 36	15 (18,7 %), n = 80	0,87	1,00	1,05 (0,39–2,84)
<i>iceA2</i>	17 (47,2 %), n = 36	20 (25,0 %), n = 80	6,59	0,030	3,13 (1,38–7,12)
<i>dupA</i>	9 (25,0 %), n = 36	7 (8,8 %), n = 79	4,12	0,038	3,43 (1,16–10,12)
<i>vacAm2 + vacAs2 + iceA2 + dupA</i>	7 (19,4 %), n = 36	4 (5,0 %), n = 79	4,37	0,034	4,53 (1,23–16,62)

По частоте выявления большинства изученных нами генов не было установлено статистически значимых различий между группами пациентов с НПВС-гастропатией и без эрозивно-язвенных изменений СО гастродуоденальной зоны ($p > 0,05$), что свидетельствует о наличии сходных генотипов микроорганизма *H. pylori* у обследованных в обеих группах. В то же время у пациентов с НПВС-гастропатией статистически значимо чаще встречались *vacAm2* ($\chi^2 = 5,44$; $p = 0,016$), *vacAs2* ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,030$), *iceA2* ($\chi^2 = 6,59$; $p = 0,030$) и *dupA* ($\chi^2 = 4,12$; $p = 0,038$) гены *H. pylori*, а также комбинация *vacAm2/vacAs2/iceA2/dupA* генов ($\chi^2 = 4,37$; $p = 0,034$).

В многочисленных исследованиях оценивалось влияние генов микроорганизма *H. pylori* на развитие гастрита, язвенной болезни и рака желудка [7], однако имеющиеся в литературных источниках сведения о роли генотипа *H. pylori* в развитии гастродуоденальных заболеваний противоречивы.

Генетический анализ *H. pylori*, проведенный в Восточной Азии и Южной Америке, показал, что присутствие *dupA* гена увеличивает риск возникновения язвы двенадцатиперстной кишки и уменьшает вероятность развития атрофии СО желудка, кишечной метаплазии и рака желудка. При гастрите *dupA* ген был выявлен у 21 % обследованных, а у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки — в 2 раза чаще — в 42 % случаев [8].

В Бразилии у пациентов с симптомами диспепсии *dupA* ген *H. pylori* был определен в 41,5 %, а *cagA* ген — в 47,8 % случаев. Генотип *vacAs1/m1* выявлялся в 50,2 % случаев,

vacAs1/m2 — в 36,6 %, *vacAs2/m1* — в 0,5 % и *vacAs1/s2/m1/m2* — в 4,4 % биоптатов. В ряде случаев у одних и тех же пациентов наблюдалась комбинация генов *dupA*, *cagA* и генотипа *vacAs1/m1*, что, по мнению авторов, было ассоциировано с заболеваниями желудка [6].

Исследователи из Бразилии чаще обнаруживали *iceA2* и *cagA* гены *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью, в то время как присутствие *babA2* гена *H. pylori* не являлось фактором, приводящим к возникновению гастродуоденальных заболеваний [9]. Y. H. Chang и соавт. показали, что с развитием гастродуоденальных язв был ассоциирован *vacAm2+* генотип *H. pylori* [10].

В Республике Беларусь установлено, что частота выявления *cagA* гена при дуоденальной язве составила 67,6 %, *babA* — 44,4 %, *vacAm1* — 67,6 %, *vacAm2* — 75,0 %, *vacAs1* — 73,5 % и *vacAs2* — 54,4 %. В группе с гастритом ген *cagA* был выявлен у 53,8 % пациентов, *babA* — у 38,5 %, *vacAm1* — у 84,6 % и *vacAm2* — у 92,3 % обследованных [11]. В другом исследовании, проведенном в Республике Беларусь, получены данные, что у пациентов с раком желудка частота выявления *cagA* гена *H. pylori* составила 68,2 %, у имеющих гастрит — 61,6 %, при язве желудка — 72,7 %, дуоденальной язве — 87,5 %, а в контрольной группе — 55,6 % [4].

G. Faudez и соавт. не выявили различий по встречаемости *cagA* гена *H. pylori* у пациентов с гастродуоденальной язвой и неязвенной диспепсией: *cagA* ген был обнаружен в 60 % случаев в группе с язвой желудка и две-

надцатиперстной кишки и у 55 % пациентов с неязвенной диспепсией. Не было обнаружено статистически значимых различий по встречаемости *vacAs1* гена *H. pylori* между данными группами. В то же время сочетание *cagA* и *vacAs1* генов статистически значимо чаще встречалось при гастродуоденальной язве, чем при неязвенной диспепсии ($p = 0,035$) [12].

Микроорганизм *H. pylori* и прием НПВС являются независимыми факторами риска развития эрозивно-язвенного повреждения СО гастродуоденальной зоны [13]. Имеются единичные исследования, в которых изучали влияние молекулярно-генетического состава *H. pylori* на возникновение гастродуоденальной патологии при длительном приеме НПВС.

В исследовании D. Tzoumakliotis и соавт. было показано, что *cagA*-позитивный штамм *H. pylori* в 2 раза увеличивает риск язвенного кровотечения у тех, кто принимает НПВС [14]. Аналогичные данные получены S. Santolaria и соавт. Они сообщили, что наличие *cagA*+ штаммов *H. pylori* способствует увеличению частоты желудочных и дуоденальных кровотечений у тех, кто использует низкие дозы аспирина [13]. В противоположность этому в работе A. Lanas и соавт. было показано, что наличие *cagA*-позитивных штаммов *H. pylori* не увеличивает частоту гастродуоденальных кровотечений у принимающих низкие дозы аспирина пациентов [15].

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют, что НПВС-гастропатия была ассоциирована с присутствием *vacAm2*, *vacAs2*, *iceA2* и *dupA* генов *H. pylori*, а также комбинации генов *vacAm2/vacAs2/iceA2/dupA*. Таким образом, перечисленные гены *H. pylori* могут рассматриваться как дополнительные факторы риска возникновения НПВС-гастропатии.

Выводы

1. В группе пациентов с ревматоидным артритом, имеющих НПВС-гастропатию, статистически значимо чаще выявлялись *vacAm2* ($\chi^2 = 5,44$; $p = 0,016$), *vacAs2* ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,030$), *iceA2* ($\chi^2 = 6,59$; $p = 0,030$) и *dupA* ($\chi^2 = 4,12$; $p = 0,038$) гены *H. pylori*, а также комбинация генов *vacAm2/vacAs2/iceA2/dupA* ($\chi^2 = 4,37$; $p = 0,034$).

2. Гены *cagA*, *vacAm1*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *babA* и *iceA1* *H. pylori* одина-

ково часто определялись у пациентов с НПВС-гастропатией и у тех, кто не имел эрозивно-язвенных изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

3. Инфицирование пациентов с ревматоидным артритом, которые длительно принимают НПВС, микроорганизмом *H. pylori*, имеющим ген *vacAm2*, *vacAs2*, *iceA2* или *dupA*, а также их комбинацию, может стать дополнительным фактором риска развития НПВС-гастропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Structure based annotation of *Helicobacter pylori* strain 26695 proteome / S. Singh [et al.] // PLoS ONE. — 2014. — Vol. 9. — P. 1–19.
2. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study / B. Ergül [et al.] // *Helicobacter*. — 2014. — Vol. 18. — P. 454–458.
3. *Helicobacter pylori* в развивающихся странах // Всеобщие Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/g_data15_ru.pdf. — Дата доступа: 22.12.2014.
4. Воропаева, А. В. Изучение распространённости патогенных штаммов *H. pylori* в Республике Беларусь / А. В. Воропаева, С. В. Жаворонок // *Иммунология, аллергология, инфектология*. — 2011. — № 1. — С. 64–70.
5. Распространённость инфекции *Helicobacter pylori* в Витебском регионе / Е. В. Макаренко [и др.] // *Вестник ВГМУ*. — 2005. — № 4. — С. 12–19.
6. Association among *H. pylori* virulence markers *dupA*, *cagA* and *vacA* in Brazilian patients / W. N. Pereira [et al.] // *J. Venom. Anim. Toxins. Incl. Trop. Dis.* — 2014. — Vol. 20. — P. 1.
7. Role of *Helicobacter pylori* *cagA* EPIVA motif and *vacA* genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries a meta-analysis / S. Sahara [et al.] // *BMC Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 12. — P. 223.
8. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori* / H. Lu [et al.] // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 833–848.
9. Prevalence of *Helicobacter pylori* *cagA*, *iceA* and *babA2* alleles in Brazilian patients with upper gastrointestinal diseases / L. L. Gatti [et al.] // *Acta. Trop.* — 2006. — Vol. 100. — P. 232–240.
10. Genotypic characterization of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* from biopsy specimens of patients with gastroduodenal diseases / Y. H. Chang [et al.] // *Mt. Sinai. J. Med.* — 2006. — Vol. 73. — P. 622–626.
11. Макаренко, Е. В. Гены *vacA*, *cagA* и *babA* *Helicobacter pylori* у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом / Е. В. Макаренко, А. В. Воропаева // *Вестник ВГМУ*. — 2004. — № 1. — С. 74–77.
12. Faundez, G. *CagA* and *vacA* in strains of *Helicobacter pylori* from ulcer and non-ulcerative dyspepsia patients / G. Faundez, M. Troncoso, G. Figueroa // *BMC Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 2. — P. 20.
13. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users / S. Santolaria [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 1511–1518.
14. Clinical significance of cytotoxin-associated gene A status of *Helicobacter pylori* among non-steroidal anti-inflammatory drug users with peptic ulcer bleeding: a multicenter case-control study / D. Tzoumakliotis [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1180–1185.
15. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin / A. Lanas [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 779–786.

Поступила 05.05.2015

УДК 615.849.11:616.379-008.64:612.08

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ НА ПРО/АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н. А. Филиппова¹, А. П. Сиваков², А. В. Макарич¹, Т. С. Петренко³

¹Республиканский научно-практический центр

радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск
³Гомельский государственный медицинский университет

Представлены полученные в эксперименте результаты влияния низкоинтенсивной магнитотерапии на параметры про/антиоксидантного статуса у пациентов с осложненным сахарным диабетом. Проводимое магнитное воздействие благоприятно влияет на про/антиоксидантный баланс плазмы крови и, таким образом, является патогенетически направленным на процессы развития ангиопатии. Применение комбинированно-физиотерапевтического методов (гидромагнитотерапии и пневмокомпрессионной терапии) в лечении пациентов с осложненным сахарным диабетом оказывает более выраженное влияние на про/антиоксидантный баланс в сравнении с местной магнитотерапией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ангиопатия, про/антиоксидантный статус, магнитотерапия.

THE EFFECT OF LOW-INTENSIVE MAGNETOTHERAPY ON THE PRO/ANTIOXIDANT STATUS OF BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

N. A. Filiptsova¹, A. P. Sivakov², A. V. Makarchik¹, T. S. Petrenko³

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

³Gomel State Medical University

The article presents the results of the experimental study of the influence of low-intensive magnetic therapy on the parameters of pro/antioxidant status in patients with complicated diabetes mellitus. The magnetic exposure has a positive effect on the pro/antioxidant balance of blood plasma and therefore aimed at pathogenetic processes of angiopathy. The application of the combined physiotherapy method (hydromagnetotherapy and pneumatic compression therapy) in the treatment of patients with complicated diabetes mellitus has a stronger effect on the pro/antioxidant balance in comparison with local magnetotherapy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic angiopathy, pro/antioxidant status, magnetotherapy.

Введение

Сахарный диабет (СД) лидирует среди наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире. По данным Международной Федерации Диабета в мире насчитывается 370 млн больных СД. В Республике Беларусь, по данным официальной статистики, на начало 2014 г. зарегистрировано 254593 пациента с СД [1].

Наиболее распространенными осложнениями СД являются ангиопатии. При этом страдают практически все системы организма. Ведущая роль в возникновении этих осложнений принадлежит гипергликемии. Данные многих исследований показывают, что гипергликемия приводит к активации свободнорадикальных процессов, накоплению свободных радикалов, повреждающих сосудистую стенку [2, 3]. При гипергликемии ускоряется аутоокисление глюкозы, активируются процессы гликозилирования, увеличивается образование окисленных белков и продуктов свободнорадикальных процессов. С другой стороны, при гипоинсулинемии происходит активация симпатической нервной системы, в результате чего повышается выброс катехоламинов, которые также стимулируют образование свободных радикалов. На фоне гипоинсулинемии у больных СД повышается

уровень ненасыщенных жирных кислот и снижается уровень глутатиона, что, в свою очередь, приводит к усилению свободнорадикальных реакций. Агрессивному воздействию свободных радикалов противостоит система антиоксидантной защиты [4, 5].

Повышению эффективности комплексного лечения больных СД способствуют физиотерапевтические методы, направленные на предупреждение развития и прогрессирования сосудистых осложнений.

По мнению ряда авторов, физические факторы влияют на активность антиоксидантов, а также на скорость и активность свободнорадикальных реакций, что лежит в основе их терапевтического действия на организм [6]. Несомненно, во многих процессах участвуют активные формы кислорода, проявляющие либо физиологическое, либо токсическое действие в зависимости от концентрации и стадии процесса. Благодаря антиоксидантной системе уровень активных форм кислорода в клетках строго регулируется, соответственно, действие физических факторов может реализоваться и через влияние на отдельные ее компоненты. Постоянство баланса прооксидантов и антиоксидантов является основой изучения закономерностей изменения про/антиоксидантного

статуса организма, что и определяет интерес изучения влияния на данные процессы физиотерапевтических факторов.

Цель работы

Изучить влияние низкоинтенсивной магнитотерапии на параметры про/антиоксидантного статуса в плазме крови пациентов с осложненным СД в эксперименте (*in vitro*) и при проведении физиотерапевтического лечения.

Материал и методы

Для экспериментальной части исследования забиралась венозная кровь у 16 пациентов с осложненным СД, затем материал (кровь) разделялся на 2 пробы в равных количествах - по 2,5 мл. Первая пробирка с кровью помещалась в индуктор ИАМВ-9 (предназначенный для омагничивания физиологических растворов) от аппарата «УниСПОК». Аппарат работал в заданном режиме 20 минут. Режим работы аппарата: мощность магнитного поля — 80 % (что соответствует магнитной индукции 16 мТл), частота импульсного магнитного поля — 20 Гц (режим P2). При этом вторая проба не подвергалась магнитному воздействию. После этого в плазме крови проводили оценку про/антиоксидантного баланса методом люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Оценивали максимальную интенсивность свечения (I_{max}), характеризующую устойчивость баланса про/антиоксидантов плазмы крови, площадь под кривой ЛЗХЛ (S), которая позволяет оценить общую емкость антиоксидантной защиты, время достижения пика ЛЗХЛ, отражающее исходную антиоксидантную активность биологического материала (резерв антиоксидантов, t), выраженное в минутах [7, 8].

В исследование было включено 42 пациента с осложненным СД, получавших стандартную медикаментозную терапию в отделении эндокринологии и физиотерапевтическое лечение (ФТЛ) на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Возраст обследуемых составлял от 20 до 55 лет. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от получаемого лечения. В первую группу вошли 23 человека (9 женщин и 14 мужчин), которые получали местную магнитотерапию на нижние конечности (аппарат «ОртоСПОК», индуктор «ДиаБСПОК»). Процедура проводилась при следующих параметрах: индукция магнитного поля — 20 ± 4 мТл, 80–100 % мощности, частота — 28 Гц, время воздей-

ствия на поле — 8–10 мин, поочередно на 2 поля. Вторую группу составили пациенты в количестве 19 человек (из них 10 женщин и 9 мужчин), получавшие комбинированное лечение: гидромагнитотерапию и пневмокомпрессионную терапию. Гидромагнитотерапия проводилась на аппарате «АкваСПОК», при следующих параметрах: индукция магнитного поля на рабочей поверхности индуктора — 16 ± 5 мТл, в течение 4–5 процедур использовали минимальную мощность (11 мТл), затем последующие 4–5 процедур — максимальную (21 мТл), канал магнитного воздействия — 2 и 3, время процедуры — 10–20 мин, температура воды — $+34-36$ °С. В течение 1–2 ч после процедуры гидромагнитотерапии проводилась пневмокомпрессионная терапия. Она выполнялась на аппарате «Лимфамат». Параметры терапии: скорость заполнения манжет — высокая, интервал между циклами — 15–30 с, давление в камерах — 20–80 мм рт. ст. Время процедуры — 15–20 мин. Давление в камерах и время процедуры увеличивались по мере продолжения курса лечения. Курс лечения у всех пациентов составлял 8–10 ежедневных процедур.

Обследование пациентов проводилось при поступлении в отделение и после курса ФТЛ. Всем испытуемым была проведена оценка про/антиоксидантного баланса в плазме крови методом ЛЗХЛ, показателей липидограммы: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), а также гликозилированный гемоглобин (HbA1c).

Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistika», 6.0, значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3), учитывая, что полученные результаты отличались от нормального распределения. Различия между независимыми группами оценивали с использованием теста U-Манна-Уитни, между зависимыми группами — теста Т-Вилкоксона. Корреляционный анализ проведен с использованием теста г-Спирмен. Критерий значимости исследований считали равным 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Показатели про/антиоксидантного статуса до и после воздействия низкоинтенсивным магнитным полем (*in vitro*, эксперимент) представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Параметры про/антиоксидантного статуса до и после омагничивания крови, n = 16

Показатели про/антиоксидантного статуса	До омагничивания	После омагничивания
Устойчивость баланса про/антиоксидантов, %	23,8 (9,5; 35,3)	54,7 (28,7; 61,7)*
Мощность про/антиоксидантного статуса, %	33,3 (20,1; 41,2)	52,2 (22,5; 70,8)*
Исходная антирадикальная активность, мин	1,75 (0,65; 2,70)	1,80 (1,02; 1,81)

*Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

В результате исследования мы обнаружили, что устойчивость баланса про/антиоксидантов после омагничивания повысилась ($p = 0,009$). Было также отмечено повышение мощности антиоксидантной системы после воздействия магнитным полем ($p = 0,044$). Существенных изменений исходной антирадикальной активности не наблюдалось. Возможно, это обусловлено тем, что в эксперименте *in vitro* не происходило образования

свободных радикалов, а происходило лишь смещение системы в сторону образования или повышения активности антиоксидантов.

На следующем этапе исследований нами проведен анализ динамики показателей крови больных СД до и после лечения.

Параметры углеводного, липидного и про/антиоксидантного статуса у пациентов с СД до физиотерапевтического лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Параметры углеводного, липидного и про/антиоксидантного статуса у пациентов с СД до физиотерапевтического лечения

Показатель, ед. измерения	Пациенты с СД	
	группа 1, n = 23	группа 2, n = 19
Показатели углеводного и липидного обмена		
НbA1c, %	8,4 (7,4; 9,6)	9,0 (8,2; 9,4)
ХС, ммоль/л	4,3 (4,1; 5,2)	5,1 (4,6; 5,6)
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,1; 1,9)	1,6 (1,3; 1,9)
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,4)	1,6 (1,0; 1,7)
ЛПНП, ммоль/л	2,4 (2,1; 3,3)	2,3 (2,0; 3,5)
ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,4; 0,7)
Показатели про/антиоксидантного статуса		
Устойчивость баланса про/антиоксидантов, %	35,9 (19,3; 67,5)	29,7 (24,9; 37,6)
Мощность про/антиоксидантного статуса, %	27,4 (18,9; 49,7)	32,9 (21,9; 47,4)
Исходная антирадикальная активность, мин	0,90 (0,56; 1,58)	2,50 (2,10; 2,70)*

*Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

Как видно из данных таблицы 2, у обследованных пациентов четких различий между показателями углеводного и липидного обмена не выявлено. Однако у пациентов второй группы исходная антирадикальная активность в плазме крови была выше, чем у пациентов первой ($p < 0,001$). Корреляционный анализ показателей липидного и антиоксидантного статуса у обследованных пациентов первой группы выявил наличие статистически значимых связей между уровнем ЛПНП и мощностью антиоксидантной защиты (S) ($r_s = 0,60$; $p = 0,032$). У пациентов второй группы данная взаимосвязь не была статистически значима, однако у них были выявлены положительные взаимосвязи

между уровнем холестерина и мощностью антиоксидантной защиты (S) ($r_s = 0,42$; $p = 0,022$), а также между интенсивностью вспышки (Imax) и концентрацией триглицеридов (ТГ) ($r_s = 0,53$; $p = 0,019$). Возможно, такие отличия обусловлены тем, что повышение уровня липидов (ХС, ТГ, ЛПНП) может способствовать усилению процессов липопероксидации, что, в свою очередь, приводит к повышению общей антиоксидантной активности, как компенсаторной реакции организма в ответ на усиливающийся синтез продуктов перекисного окисления липидов.

Показатели изучаемых обменных процессов у пациентов с СД после проведенного курса лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Параметры углеводного, липидного и про/антиоксидантного статуса у пациентов с СД после физиотерапевтического лечения

Показатель, ед. измерения	Пациенты с СД	
	группа 1, n = 23	группа 2, n = 19
Показатели углеводного и липидного обмена		
НbA1c, %	8,2 (7,4; 9,8)	8,9 (8,1; 9,4)
ХС, ммоль/л	4,1 (3,9; 5,2)	4,9 (4,6; 5,4)
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,2; 1,9)	1,5 (1,3; 2,0)
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,4)	1,3 (1,1; 1,7)
ЛПНП, ммоль/л	2,4 (2,1; 3,3)	2,2 (2,0; 3,5)
ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,4; 0,7)
Показатели про/антиоксидантного статуса		
Устойчивость баланса про/антиоксидантов, %	46,5 (27,1; 60,8)	44,6 (23,8; 56,2)
Мощность про/антиоксидантного статуса, %	56,5 (29,7; 75,0)	49,1 (33,7; 68,9)
Исходная антирадикальная активность, мин	0,89 (0,58; 1,70)	1,29 (0,81; 2,40)*

*Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

Как видно из данных таблицы 3, после курса терапии количественных изменений в параметрах липидного и углеводного обмена не обнаружено. В то же время корреляционный анализ выявил, что у пациентов второй группы после ФТЛ ранее выявленные связи поменяли свою направленность. Так, содержание ХС было обратно взаимосвязано с S ($X_c \leftrightarrow S$, $r_s = -0,68$; $p = 0,041$), а уровень ТГ \leftrightarrow I_{max}, $r_s = -0,51$; $p = 0,040$, что позволяет предположить о влиянии физического фактора на качество самих липопротеидов. Выявленные изменения подтверждают ранее установленные факты о положительном влиянии магнитотерапии на показатели липидного спектра [9].

При анализе состояния параметров про/антиоксидантной системы до и после ФТЛ в зависимости от его вида было выявлено улучшение изучаемых показателей в обеих группах, но в разной степени.

Так, при оценке результатов антиоксидантного статуса у пациентов второй группы, получавших гидромагнитотерапию и пневмокомпрессионную терапию после лечения, произошло улучшение показателей про/антиоксидантного баланса в плазме крови. Возросла устойчивость баланса про/антиоксидантов (I_{max}) в сравнении с результатами, полученными до лечения — 29,7 (24,9; 37,6) %, после — 44,6 (23,8; 56,2) %; ($p = 0,017$).

У пациентов первой группы, получавших локальную магнитотерапию на нижние конечности, уровень устойчивости баланса про/антиоксидантов до лечения составлял 35,9 (19,3; 67,5) %, а после лечения — 46,5 (27,1; 60,8) %, ($p > 0,05$).

Мощность антиоксидантной системы (S) у пациентов второй группы после лечения увеличилась в сравнении с данными, полученными до лечения (49,1 (33,7; 68,9) %, 32,9 (21,9; 47,4) % соответственно, $p = 0,011$), что свидетельствует об активации системы антиоксидантной защиты.

У пациентов первой группы, получавших местную магнитотерапию, после лечения мощность антиоксидантной системы была выше, чем до лечения (56,5 (29,7; 75,0) %, 27,4 (18,9; 49,7) % соответственно, $p = 0,003$).

Параметры исходной антирадикальной активности (t) у пациентов второй группы уменьшились по отношению к результатам исследования, проведенного до лечения — 2,50 (2,10; 2,70) мин, а после лечения — 1,29 (0,81; 2,40) мин ($p = 0,016$). Уменьшение исходной антирадикальной активности может говорить об увеличении количества антиоксидантов либо об уменьшении

количества прооксидантов, таким образом, система стремится к равновесию.

У пациентов первой группы параметры исходной антирадикальной активности до и после лечения не различались. Возможно, это обусловлено тем, что значения показателя до лечения были близки к референтной норме (0,27–0,64 мин) или только локального магнитотерапевтического воздействия недостаточно для восстановления баланса про/антиоксидантной системы организма.

Выявленные изменения в параметрах про/антиоксидантного баланса свидетельствуют о более выраженном снижении прооксидантного потенциала в плазме крови пациентов после проведения комбинированного воздействия, а также улучшении показателей антиоксидантной защиты. Возможно, выявленные изменения параметров про/антиоксидантного баланса обусловлены потенцирующим эффектом комбинированного использования указанных физических факторов в сочетании с адекватной комплексной терапией пациентов с СД, что положительно влияет на состояние свободнорадикального окисления.

В целом в конце курса ФТЛ у пациентов обеих групп исследования отмечалась положительная динамика в клинической картине заболевания: значительно снижались боли в нижних конечностях, уменьшались парестезии, судороги, отеки, зябкость. Повышалась устойчивость к физической нагрузке. После курса комбинированного лечения отмечалось значительное улучшение общего самочувствия, психоэмоционального состояния, что увеличивало мотивацию пациентов к процессу лечения, соблюдению врачебных рекомендаций, направленных на повышение эффективности реабилитационного процесса.

Выводы

Экспериментально нами показано, что низкоинтенсивное магнитное поле оказывает положительное действие на про/антиоксидантную систему, повышая количество антиоксидантов и устойчивость баланса про/антиоксидантов. На основании выявленной положительной динамики про/антиоксидантного статуса плазмы крови можно говорить о направленности данного физического фактора на патогенетические механизмы свободнорадикального окисления, лежащие в основе развития сосудистых осложнений СД.

Комбинированное воздействие (гидромагнитотерапия и пневмокомпрессия) в сравнении с местной магнитотерапией более эффективно влияет на про/антиоксидантный статус плазмы крови пациентов с СД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шепелькевич, А. 14 ноября — Всемирный день борьбы против диабета / А. Шепелькевич // Медицинский вестник. — 2014. — 13 ноября. — С. 15.
2. Балаболкин, М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
3. Бондарь, И. А. Окислительная модификация белков при диабетических микроангиопатиях / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, И. А. Поршеников // Сахарный диабет. — 2000. — № 3. — С. 9–11.
4. Занозина, О. В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О. В. Занозина, Н. Н. Боровков, Т. Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. — 2010. — № 3. — С. 104–112.
5. Роль окислительного стресса, апоптоза, инсулиновой резистентности и нарушений липидного обмена в патогенезе сахарного диабета и его сосудистых осложнений: пособие для врачей / И. И. Дедов [и др.]. — М.: ГУЭНЦ, 2005. — 73 с.
6. Улащик, В. С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов / В. С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2013. — № 1. — С. 60–69.
7. Терехина, Н. А. Хемилюминесцентный анализ биологических жидкостей больных сахарным диабетом / Н. А. Терехина, О. Ю. Ненашева // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 11. — С. 38–39.
8. Петренко, Т. С. Методологические подходы к оценке хемилюминесценции плазмы крови / Т. С. Петренко, И. А. Новикова, А. В. Гомоляко // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике: материалы Междунар. науч.-практ. конф. г. Гомель, 31 января 2013. — Гомель, 2013. — С. 49–50.
9. Применение общесистемной магнитотерапии в комплексном лечении сахарного диабета 2 типа / В. А. Дробышев [и др.] // Медицина и образование в Сибири. [Электронный ресурс]. — 2011. — Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=551. — Дата доступа: 12.02.2015.

Поступила 05.05.2015

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.36-004

МОДЕЛЬ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У КРОЛИКОВ

А. Н. Лызиков, Б. Б. Осипов, А. Г. Скуратов, Д. А. Зиновкин, А. М. Михасев

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: создать экспериментальную модель токсического поражения печени у кроликов.

Материалы и методы. В качестве объекта для моделирования токсического поражения печени использовали белые калифорнийские кролики (5 самок и 5 самцов) весом 1,5 кг в возрасте 4 месяца. Моделирование острого и хронического поражения печени проводили путем внутривентриального введения 50 % раствора CCl_4 (тетрахлорметан) на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю.

Результаты. В ходе эксперимента у кроликов развивается токсическое поражение печени. Острый токсический гепатит возникает на 5-е сутки эксперимента, процесс развития фиброза печени начинается с 30-х суток эксперимента и завершается формированием цирроза печени к 60-м суткам. Цирроз печени является постнекротическим и преимущественно мультилобулярным.

Заключение. Внутривентриальное введение тетрахлорметана приводит к токсическому поражению печени и развитию цирроза с компенсаторной регенерацией печени у кроликов, что было подтверждено морфологическими и лабораторными методами.

Ключевые слова: цирроз печени, экспериментальная модель, тетрахлорметан, кролики.

MODELING OF TOXIC LIVER INJURY IN RABBITS

A. N. Lyzikov, B. B. Osipov, A. G. Skuratov, D. A. Zinovkin, A. M. Mihasev

Gomel State Medical University

Objective: experimental modeling of toxic liver injury in rabbits.

Material and methods. White Californian rabbits (5 females and 5 males, weight — 1.5 kg, age — 4 months) were used as objects for modeling of toxic liver injury. Acute and chronic liver injuries were modeled with intraperitoneal injection of 50 % solution of carbon tetrachloride (CCl_4) at doses of 1ml/kg in olive oil twice a week.

Results. During the experiment, the rabbits developed toxic liver injury. Acute toxic hepatitis developed on the fifth day, fibrotic changes started on the thirtieth day and ended with liver cirrhosis on the sixtieth day. Liver cirrhosis was postnecrotic and mainly multilobular.

Conclusion. Intraperitoneal injection of carbon tetrachloride leads to toxic liver injury and development of cirrhosis with compensatory regeneration of the liver in rabbits, which has been proved by morphometric and laboratory methods.

Key words: liver cirrhosis, experimental model, carbon tetrachloride, rabbits.

Введение

В экономически развитых странах хронические заболевания печени и цирроз печени

(ЦП) входят в число шести основных причин смерти пациентов в возрасте от 35 до 60 лет, составляя 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в мире умирают 40 млн. человек от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. В странах СНГ цирроз встречается у 1 % населения. Чаще наблюдается у мужчин: соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 3:1. Заболевание может развиваться во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет [1].

Чаще цирроз развивается при длительной интоксикации алкоголем (по разным данным — от 40–50 до 70–80 %) и на фоне вирусных гепатитов В, С и D (30–40 %). Более редкие причины цирроза — болезни желчевыводящих путей, застойная сердечная недостаточность, различные химические и лекарственные интоксикации. Также цирроз может развиваться при наследственных нарушениях обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность α 1-антитрипсина) и окклюзионных процессах в системе воротной вены (флебопортальный цирроз). Первичный билиарный цирроз печени возникает без видимой причины. Приблизительно у 10–35 % больных этиология остается неясна [2].

Возрастание медицинской и социальной значимости хронических заболеваний печени требует новых усилий в разработке вопросов их этиологии, патогенеза, иммунологии, диагностики, лечения и профилактики.

Воспроизведение в эксперименте на животных моделей гепатита и цирроза печени, близких к клиническим условиям, все еще необходимо. Экспериментальные модели позволяют дать комплексную оценку и разработать методы адекватной коррекции печеночной недостаточности, что не всегда возможно в клинических исследованиях.

У лабораторных животных острое и хроническое поражение печени можно вызвать различными методами: оперативными — резекция печени; химическими — введение токсических агентов (тетрахлорметан, тиоацетамид, дипин и др.); специальными диетами (холин-дефицитная и др.); сочетанием печеносных токсинов с гепатоканцерогенами, подавляющими пролиферацию гепатоцитов; генетические модели [3–6].

Среди токсических моделей широкое распространение получила модель поражения печени, индуцированного тетрахлорметаном (CCl_4 — четыреххлористый углерод). В литературных источниках приведены противоречивые данные о предпочтении той или иной модели токсического повреждения печени. Указываются на недостатки и преимущества различных моделей [7].

Наиболее часто в качестве объекта для моделирования используют крыс. Суть модели заключается во внутрибрюшинном введении крысам 50 % раствора CCl_4 на оливковом мас-

ле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю. При этом способе острый токсический гепатит развивается через 2 суток после начала эксперимента, цирроз печени — через 2 месяца. Цирроз печени является постнекротическим и преимущественно мультилобулярным [8, 9]. Однако у данной модели есть ряд недостатков. Во-первых, при одинаковых условиях эксперимента у различных крыс развивались различные морфологические изменения в печени к 60-м суткам, что свидетельствует о неодинаковой их чувствительности к тетрахлорметану. Во-вторых, после отмены препарата фиброзные цирротические изменения в печени носили обратимый характер. Это связано, в первую очередь, с очень высокой регенераторной способностью печени крыс. Также диаметр магистральных сосудов у крыс очень мал, что затрудняет выполнение каких-либо операций на них. Еще одним недостатком экспериментальной модели на крысах является малый размер и вес животных, что делает крайне затруднительной прижизненную лабораторную (биохимические маркеры нарушения функции печени) и инструментальную (УЗИ) диагностику поражений печени и других органов [10].

Таким образом, для определенных задач возникает необходимость работать с более крупными животными, в частности, с кроликами. Моделирование токсического поражения печени у кроликов дает несколько преимуществ. Во-первых, регенераторная способность печени кроликов ниже, чем у крыс, что делает данную модель более адекватной. Во-вторых, появляется возможность не только посмертного морфологического изучения органов, но и прижизненного морфофункционального исследования патологических изменений в «органах-мишенях» с меньшими последствиями для животного. Лабораторная диагностика общих и биохимических показателей крови в динамике позволит оценить функциональные изменения в пораженных органах во время эксперимента, а также результат последующей коррекции вызванных нарушений. Использование более крупного животного позволит также выполнить прижизненную инструментальную диагностику поражений печени (ультразвуковое исследование поможет выявить признаки цирроза печени, портальной гипертензии и т. д.) и при необходимости провести инцизионную или трепан-биопсию печени.

Цель работы

Создать экспериментальную модель токсического поражения печени у кроликов.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Минвуза СССР № 742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспе-

риментальных животных», Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 г., согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ № 54-А от 23.05.2002 года, и требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными.

В качестве объекта для моделирования токсического поражения печени использовались белые калифорнийские кролики (5 самок и 5 самцов) весом 1,5 кг в возрасте 4 месяца. Моделирование острого и хронического поражения печени проводили путем внутрибрюшинного введения 50 % раствора ССl₄ (тетрахлорметан) на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю.

Перед началом эксперимента у кроликов проводился биохимический анализ крови, изучались следующие показатели сыворотки крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (Щ.Ф.), билирубин, общий белок, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, мочевины, креатинин, амилаза, электролиты. Далее в ходе эксперимента забор крови для биохимического анализа выполнялся на 5-е, 30-е и 60-е сутки.

На 5-е, 30-е и 60-е сутки животных выводили из эксперимента и изучали общую морфологическую и морфометрическую картину органов. Кусочки органов фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафиновые блоки по стандартной методике. Депарфинированные срезы печени окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону, после

чего изучали общую морфологическую картину органа [11]. Степень и стадия фиброза оценивались по шкале METAVIR (таблица 1).

Результаты и обсуждение

Механизмы токсического действия тетрахлорметана на кроликов и на крыс имеют некоторые различия. У крыс развитие фиброза связано с активацией цитохром Р450-зависимой монооксидазы, расположенной в гладкой эндоплазматической сети перивенулярных гепатоцитов, и с продукцией ими реактивных видов кислорода. Кроме того, сенсбилизация макрофагов способствует выработке провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α (TNF-α).

Введение ССl₄ кроликам приводит к ранней деструкции цитохрома Р-450 микросом печени, угнетению фермента глюкоза-6-фосфатазы, ультраструктурно выявляемому интенсивному некрозу и жировой дистрофии печени. Также печень кроликов способна переводить тетрахлорметан в активные метаболиты, которые ковалентно связываются с липидами. Есть исследования, которые подтверждают, что ковалентное связывание метаболитов тетрахлорметана с клеточными элементами имеет большее значение в повреждении печени, чем перекисное окисление липидов (в отличие от крыс) [12].

На 5-е сутки введения тетрахлорметана печень кролика макроскопически была мало изменена, вне- и внутрипеченочные желчные протоки не расширены. При микроскопии в периферической зоне печеночной дольки определялись гепатоциты с выраженными дистрофическими изменениями, с появлением пенистой дегенерации, единичные тельца Каусельмана. Отмечалось полнокровие сосудов триад, желчные протоки были со слабой лимфоидной инфильтрацией (рисунок 1).

Таблица 1 — Шкала METAVIR

Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	ИГА
0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0
	1 (умеренное)	A1
	2 (выраженное)	A2
1 (мягкие)	0, 1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0, 1	A2
	2	
3 (выраженные)	0, 1, 2	A3

Примечания.

*ИГА — индекс гистологической активности

Стадии фиброза также присваивается балл от 0 до 4:

F0 — отсутствие рубцов;

F1 — минимальное рубцевание;

F2 — рубцевание имеет место и выходит за области печени, содержащие кровеносные сосуды;

F3 — мостовидный распространяющийся фиброз, фиброзные участки соединяются между собой;

F4 — цирроз или глубокое рубцевание печени.

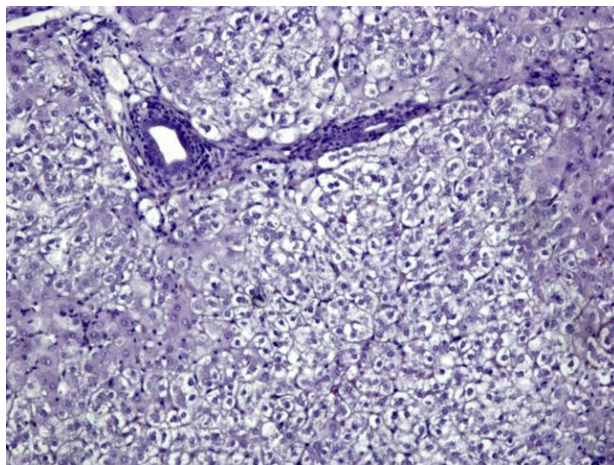
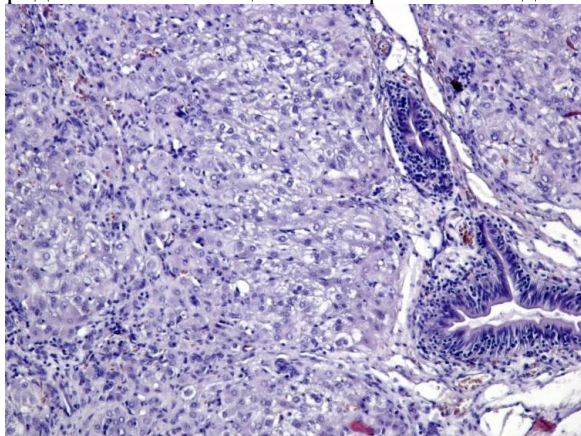


Рисунок 1 — Дистрофические изменения гепатоцитов, слабая лимфоидная инфильтрация желчного протока, день 5-й (окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$)

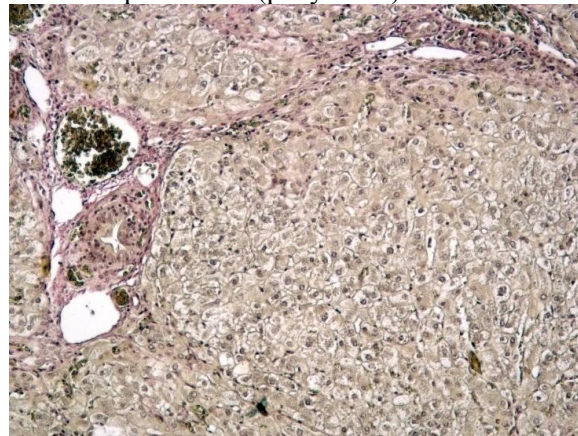
При дополнительной окраске по методу Ван-Гизона соединительная ткань не имела признаков патологического разрастания. Результат по шкале МетаВир — A1F0.

На 30-е сутки происходили следующие изменения: печень макроскопически слегка увеличена в размерах, светло-коричневого цвета, вне- и внутривнутрипеченочные желчные протоки не расширены. При микроскопии в центральной и периферической зоне печеночной дольки определялись гепатоциты с выраженными дис-

трофическими изменениями, отмечались клетки с пенистой дегенерацией, единичные тельца Касульмана. Имелись единичные участки центролобулярных некрозов. Наблюдалось полнокровное сосудов триад, пролиферация эпителия желчных протоков. Выявлялась умеренная лимфоидная инфильтрация. При дополнительной окраске по методу Ван-Гизона определялся умеренный фиброз триад и формирующиеся соединительнотканые септы. Результат по шкале МетаВир — A2F2 (рисунок 2).



А



Б

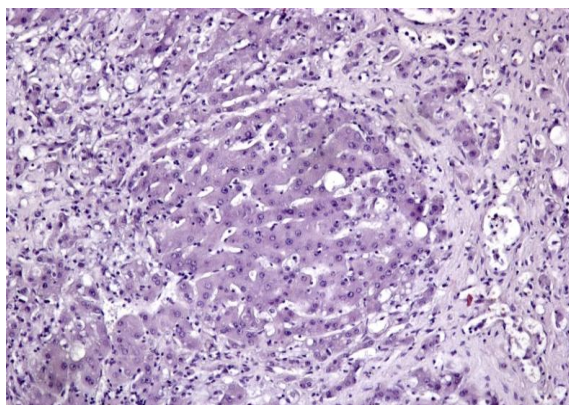
Рисунок 2 — А — Дистрофические изменения гепатоцитов, пролиферирующие желчные протоки, день 30-й (окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$); Б — Фиброз триады с наличием соединительнотканной септы, день 30-й (окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 100$)

На 60-е сутки развивался цирроз печени, который являлся постнекротическим и преимущественно мультилобулярным. Печень макроскопически уменьшена в размерах, светло-коричневого цвета, плотная, бугристая, на разрезе мелкозернистой структуры, вне- и внутривнутрипеченочные желчные протоки слегка расширены. При микроскопии между узлами реген-

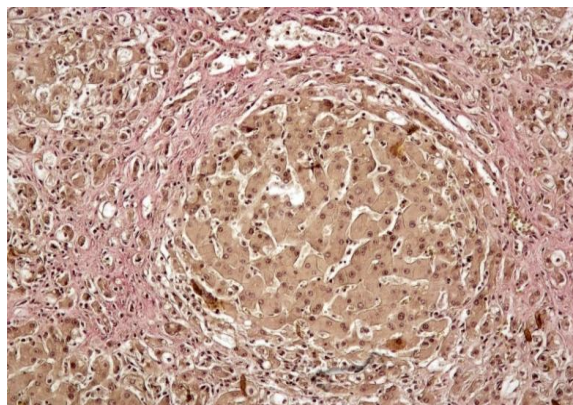
нерированной ткани печени различной величины определялись поля фиброзной ткани; в них имелись сближенные портальные триады, венулы, клеточные инфильтраты, участки печеночной паренхимы, не вовлеченные в патологический процесс, с нормальной структурой долек. Отмечалась неправильная, причудливая, иногда гирляндобразная форма

сохранившихся или регенерировавших участков печеночной паренхимы. Выявлялась пролиферация эпителия желчных протоков, умеренная лимфоидная инфильтрация.

При дополнительной окраске по методу Ван-Гизона определялся выраженный фиброз с формированием ложных долек. Результат по шкале МетаВир — А2F4 (рисунок 3).



А



Б

Рисунок 3 — А — Участок печеночной ткани, вмурованный в фиброзную ткань, день 60-й (окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ×100); Б — Выраженное разрастание соединительной ткани, день 60-й (окраска по Ван-Гизону. Увеличение ×100)

Таким образом, внутрибрюшинное введение тетрахлолорметана привело к токсическому поражению печени у кроликов. Острый токсический гепатит возникает на 5-е сутки эксперимента. Процесс развития фиброза печени начинался с 30-х суток эксперимента и завершался формированием цирроза печени к 60-м суткам.

Лабораторные исследования в ходе эксперимента показали изменения в биохимических показателях крови животных. Результаты биохимических анализов крови кроликов перед началом и в ходе эксперимента представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы, в ходе эксперимента происходит повышение маркеров деструкции печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП). Пик уровня «печеночных» ферментов наблюдается на 30-е сутки эксперимента, к 60-м суткам происходит некоторое снижение показателей.

Указанные изменения биохимических показателей крови, а также динамика гистологических изменений в печени может свидетельствовать об активации регенераторных процессов в печени в ответ на действие гепатотропного яда.

Таблица 2 — Биохимический анализ крови (средние значения)

Показатели	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л	ГГТП, Ед/л	Билирубин, мкмоль/л	Общий белок, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л
Нормальные показатели сыворотки крови кролика	25–60	5–31	19–173	0–7	3,4–8,5	54–75	44,2–141,4	2,3–6,6
Показатели сыворотки крови до начала эксперимента	63	31	125	6	2,8	65	87	4,8
5-й день эксперимента	69	46	179	15	3,7	48	92	5,6
30-й день эксперимента	120	68	427	40	11	64	117	10,3
60-й день эксперимента	84	64	218	21	10,6	68,9	107	4,5

Заключение

1. Результаты проведенных исследований указывают на возможность использования экспериментальной тетрахлолорметановой модели цирроза печени у кроликов, что имеет определенные преимущества над моделями этого заболевания у крыс или мышей.

2. Внутрибрюшинное введение кроликам тетрахлолорметана приводит к токсическому поражению печени. Острый токсический гепатит развивается на 5-е сутки эксперимента. Процесс

развития фиброза печени начинается с 30-х суток эксперимента и завершается формированием цирроза печени примерно к 60-м суткам. Цирроз печени является постнекротическим и преимущественно мультилобулярным.

3. Морфологические и лабораторные данные указывают также на активацию компенсаторных процессов регенерации в печени в ответ на токсическое поражение. Однако до конца не изучены механизмы компенсаторной регенерации и участие в них стволовых клеток, что требует

проведения дальнейших исследований для поиска новых подходов к лечению цирроза печени с использованием клеточной биоинженерии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Садовникова, И. И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения / И. И. Садовникова // РМЖ. — 2003. — Т. 5, № 2.
2. Белякин, С. А. Смертность от цирроза печени как индикатор уровня потребления алкоголя в популяции / С. А. Белякин, А. Н. Бобров // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2009. — Т. 3. — С. 189–194.
3. Constandinou, C. Modeling liver fibrosis in rodents / C. Constandinou, N. Henderson, J. P. Iredale // Methods Mol Med. — 2005. — Vol. 117. — P. 237–250/
4. Abraldes, J. G. Animal model of portal hypertension / J. G. Abraldes, M. Pasarin, J. C. Garcia-Pagan // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 41. — P. 6577–6584.
5. Hayashi, H. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models / H. Hayashi, T. Sakai // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. — 2011. — Vol. 300(5). — P. 729–738.
6. A stable model of cirrhotic portal hypertension in the rat: thioacetamide revisited / W. Laleman [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 36, № 4. — P. 242–249.
7. Mullen, K. D. Problems with animal models of chronic liver disease: suggestions for improvement in standardization / K. D. Mullen, A. J. McCullough // Hepatology. — 1989. — № 9. — P. 500–503.
8. Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени / А. Г. Скуратов [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 4 (30). — С. 27–33.
9. Скуратов, А. Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс / А. Г. Скуратов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — № 9 — С.74–83.
10. Осипов, Б. Б. Экспериментальный СС₄-индуцированный цирроз печени у крыс / Б. Б. Осипов, А. Г. Скуратов // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. IV Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 19–20 апреля 2012 года: в 4-х т. — Гом. гос. мед. ун-т. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — Т. 3. — С. 108–110.
11. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 383 с.
12. Carbon tetrachloride-induced liver injury in the rabbit / A. S. Bernacchi [et al.] // British Journal of Experimental Pathology. — 1983. — P. 261–267.

Поступила 07.05.2015

УДК 616.127-092.9:546.36

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА КРЫС-САМЦОВ ПРИ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИНКОРПОРИРОВАННОГО ¹³⁷Cs

Н. Г. Мальцева, И. Л. Кравцова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: морфофункциональный анализ миокарда крыс-самцов, подвергшихся воздействию инкорпорированных радионуклидов ¹³⁷Cs.

Материалы и методы. Исследовались сердца беспородных белых крыс с применением гистологических, электронно-микроскопических, дозиметрических методов анализа.

Результаты. Выявлены значительные структурно-функциональные изменения миокарда крыс на тканевом, клеточном и субклеточных уровнях.

Заключение. Непродолжительное инкорпорированное воздействие ¹³⁷Cs в малых дозах вызывает значительные структурно-функциональные изменения миокарда крыс на тканевом, клеточном и субклеточных уровнях. При неизменяющейся массе сердца уменьшается общее количество мышечных клеток. Компенсаторная реакция на клеточные потери вызывает гипертрофию кардиомиоцитов (КМ) и их ядер, снижается плотность ядер КМ и увеличивается объем миофибрилл. Параллельно с реакциями пластического синтеза в КМ накапливаются значительные деструктивные изменения. Наблюдаемые процессы новообразования носят искаженный характер. Реорганизуется энергетический аппарат. Уменьшается количество митохондрий и площадь, занятая ими. Снижается показатель энергетической обеспеченности. Постепенное снижение функционального потенциала кардиомиоцитов может служить предпосылкой для развития сердечной патологии.

Ключевые слова: миокард, кардиомиоциты, инкорпорация радионуклидов ¹³⁷Cs, адаптация.

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF MALE RAT MYOCARDIUM IN INCORPORATED ¹³⁷Cs SHORT-TERM EXPOSURE

N. G. Maltseva, I. L. Kravtsova

Gomel State Medical University

Objective: morphological and functional analysis of the myocardium of male rats exposed to incorporated radionuclides of ¹³⁷Cs.

Material and methods: The hearts of outbred albino rats were studied using histological, electron microscopic and dosimetric analysis methods.

Results. The study revealed significant structural and functional changes in the rat myocardium at tissue, cellular and subcellular levels.

Conclusion. Short-term incorporated exposures to low doses of ¹³⁷Cs call forth significant structural and functional changes in the myocardium of rats at tissue, cellular and subcellular levels. In non-changing heart weight, there is a decrease of the total number of heart muscle cells. The compensatory response to the cell loss causes hypertrophy of cardiomyocytes (CM) and their nuclei, the density of CM nuclei reduces and the volume of myofibrils

increases. Simultaneously with the reactions of plastic synthesis, CM accumulates significant destructive changes. The observed processes of neoplasms have a distorted nature. The energy unit reorganizes. The number of mitochondria and the area occupied by them also decrease. The energy security rate reduces as well. The gradual reduction of the functional capacity of cardiomyocytes may be a prerequisite for development of heart disease.

Key words: myocardium, cardiomyocytes, ^{137}Cs radionuclide incorporation, adaptation.

Введение

Несмотря на многочисленные исследования, проблема воздействия на сердечно-сосудистую систему малых и сверхмалых доз инкорпорированных радионуклидов остается неоднозначной. Накопленные данные противоречат широко распространенным представлениям о высокой радиорезистентности миокарда и свидетельствуют о необходимости многопланового изучения структурно-функциональных изменений, происходящих с сердечной мышечной тканью.

Для проведения эксперимента был выбран ^{137}Cs как основной дозообразующий радионуклид на постчернобыльском пространстве. Имея значительное сходство по основным физико-химическим параметрам с калием, ^{137}Cs способен активно накапливаться в различных компартментах кардиомиоцитов, вызывая значительные морфофункциональные и метаболические изменения клеток.

Согласно современным представлениям, действие ионизирующего излучения на организм сопровождается интенсификацией свободнорадикальных реакций [1, 2], которые усиливаются образованием активных форм кислорода и азота. Результатом этого является перекисное окисление мембранных липидов, что вызывает повреждение мембранного комплекса кардиомиоцитов и их митохондриальной системы [1, 3]. Возникают нарушения процессов окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, что приводит к энергетическому дефициту в клетках, гибели отдельных органелл и угнетению сократительной функции. Неповрежденные клеточные структуры испытывают значительную функциональную перегрузку, что может послужить толчком для включения регенераторно-пластического механизма и возникновения явлений гипертрофии и гиперплазии.

Особенностью низкодозового радиационного воздействия является активация апоптоза, которая запускается сразу несколькими механизмами, связанными с повреждениями клеточных и митохондриальных мембран (запуск MAP-киназных модулей, высвобождение цитохрома С и проапоптотических ферментов из митохондрий и т. д.) [1, 2, 4–8].

Оценка характера и выраженности ультраструктурных изменений кардиомиоцитов при нарушениях, вызванных инкорпорированным воздействием, имеет не только диагностическое, но и важное прогностическое значение для определения исходов патологических

состояний, а также для понимания диапазона пластических реакций кардиомиоцитов, их компенсаторно-приспособительных резервов [9].

Материалы и методы

В ходе эксперимента были сформированы две группы: опытная и контрольная — по 20 половозрелых самцов беспородных белых крыс.

Животным опытной группы в течение 7 суток в рацион кормления были включены радиоактивные корма с удельной радиоактивностью ^{137}Cs , равной 560 кБк/кг. Удельная активность радионуклидов в теле крыс на 7-е сутки составила 1300 Бк/кг, что соответствует сверхмалым поглощенным дозам облучения.

Животные контрольной группы находились в стандартных условиях вивария на обычном рационе. Дозиметрический контроль осуществлялся с помощью сцинтилляционного гамма-спектрометра LP 4900 В (Финляндия). В конце эксперимента животных декапитировали, сердца использовали для проведения морфологических исследований. В работе соблюдались требования Хельсинской Декларации по гуманному обращению с животными.

Для гистологических исследований сердца животных фиксировали в 10 % растворе нейтрального формальдегида. Обезвоживание, уплотнение материала и заливка в парафиновые блоки проводились по стандартной методике. Серийные срезы окрашивались гематоксилин-эозином и галлоцианин-пикрофуксином (модифицированный метод ван Гизона). Исследования проводились на световом микроскопе «LEICA DM LB» (увеличение $\times 1000$).

Для каждого микропрепарата были сняты не менее четырех полей зрения. Морфометрический анализ проводили на продольных срезах левого желудочка сердца. Подсчитывали количество ядер кардиомиоцитов на единицу тестовой площади (на 414720 пкс). Рассчитывали условно абсолютную численность ядер КМ. С помощью компьютерной программы оценивали удельную площадь соединительной ткани, удельную площадь, занятую кардиомиоцитами и их ядрами. Определяли оптическую плотность этих ядер. Рассчитывали среднюю площадь одного КМ и средний размер его ядра. Все площади указаны в условных единицах — пикселях (пкс).

Для электронно-микроскопического анализа каждой группы исследовали миокарды левых желудочков (по 3 образца в каждом). Образцы ткани фиксировали в 2 % растворе глю-

тарового альдегида и 1 % растворе четырехокси осмия и заключали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме УМТП-6М, контрастировали и исследовали на электронном микроскопе JEM-100 (Япония). Исследования проводились по микрофотографиям, снятым при увеличении в 10 000 раз.

Определяли: количество профильных срезов митохондрий на единицу площади в 660000 пкс; объемную площадь, приходящуюся на эти профили; удельный объем, занимаемый митохондриями (V_{vm} в процентах); объемную площадь миофибрилл; удельный объем миофибрилл (V_{vf} в процентах). Рассчитывали среднюю площадь одной митохондрии, отношение удельного объема митохондрий к удельному объему миофибрилл.

Полученные результаты обработаны при помощи пакета программ «Statistica», 6.0. Для статистической обработки были применены непараметрические методы анализа. Данные представлены в виде среднего значения \pm ошибки среднего значения ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Изменения весовых показателей крыс при инкорпорации ^{137}Cs не зарегистрированы. Масса животных достоверно не изменялась на протяжении всего эксперимента (270 ± 10 г, $p = 0,22$). Не произошло изменений и с массой сердца животных (1120 ± 44 мг, $p = 0,4$).

При гистологическом исследовании выявлены значительные структурные изменения в миокарде, которые отмечались на всех уровнях организации сердечной мышцы.

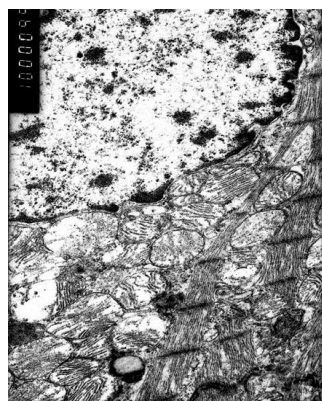
Таблица 1 — Морфометрические показатели структурных компонентов миокарда при удельной активности ^{137}Cs в организме крыс 1300 Бк/кг

Наименование показателей	Инкорпорация ^{137}Cs 7 дней	Контроль
Количество ядер КМ в единице площади	$6,6 \pm 0,176^*$	$9,84 \pm 0,21$
Условно абсолютное количество ядер КМ	$7392 \pm 354^*$	11217 ± 480
Площадь ядер кардиомиоцитов, пкс	14658 ± 385	14907 ± 335
Площадь кардиомиоцитов, пкс	368695 ± 9934	381884 ± 8511
Оптическая плотность ядер КМ, отн. ед.	$0,114 \pm 0,005^*$	$0,124 \pm 0,003$
Площадь стромы, пкс	$46025 \pm 804^*$	32836 ± 1658

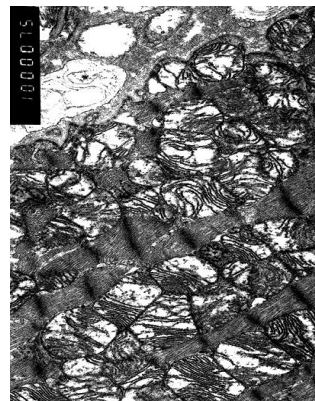
* Различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$)

Наиболее ярким проявлением морфофункциональных нарушений миокарда при инкорпорированном воздействии оказалось значительное снижение количества кардиомиоцитов на 7-е сутки эксперимента. Условно абсолютное количество ядер КМ снизилось на 34 %. Но при этом удельный объем мышечной ткани, как и общая масса миокарда, не имел достоверных различий с контролем (таблица 1). Поскольку миокард работает как функциональный синцитий, то очевидно, что гибель большого числа клеток может провоцировать нарушение проводимости, ритма сердца, вести к нестабильности миокарда и даже к летальному исходу [7, 2, 6].

Отсутствие признаков некроза позволяет предположить, что причиной падения численности мышечных клеток в миокарде может являться радиационно-индуцированный апоптоз, который выступил в роли компенсаторно-приспособительного механизма, элиминирующего наименее устойчивую субпопуляцию КМ [2, 7, 6]. Это предположение подтверждают структурные особенности миокарда животных, сходные с описаниями морфологической картины апоптоза КМ [6, 7]: контрактурные повреждения миофибрилл, ядра со специфической конденсацией гетерохроматина в виде «полуполуной» (рисунки 1, 2), инвагинации кариолеммы различной степени, опустошение околоядерного пространства (рисунок 2) и вытеснение деформированных ядер за пределы клетки, характерное для заключительных фаз апоптоза [10].



а



б

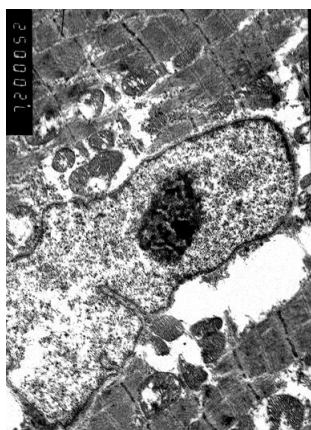
Рисунок 1 — Инкорпорация ^{137}Cs . Ув. $\times 10000$:

а — веерообразное формирование новых миофибрилл; **б** — набухшие митохондрии с уплотненной наружной мембраной. Матрикс просветлен и увеличен в объеме. Межмембранное пространство сжато. Обширные зоны лизиса и фрагментации крист. В цитоплазме структуры, секвестрированные в многослойные мембраны

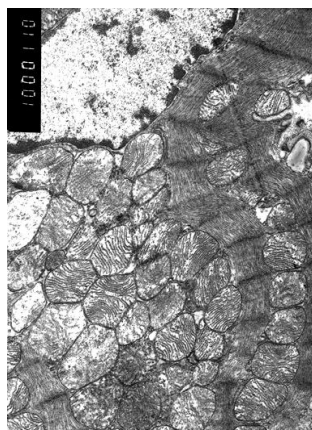
Стабильность сердечной массы на фоне значительного сокращения популяции КМ сохранялась благодаря массовой гипертрофии оставшихся клеток. Рассчитанный средний размер КМ достиг 55863 пкс, превысив контрольные показатели на 44 % ($p < 0,05$).

Гипертрофию большинства сохранившихся КМ можно рассматривать как компенсаторный ответ, сопровождающий массовую гибель

клеток. Адаптационная реакция активизировала механизмы внутриклеточного синтеза. Об этом свидетельствует укрупнение ядер КМ (рассчитанный средний размер ядра составил 2221 пкс, что превысило в 1,47 раза контрольные значения, $p < 0,05$). Также снизилась оптическая плотность мышечных ядер. В 40 % случаев ее показатели оказались в 1,25 раза меньше контроля ($p = 0,008$).



а



б

Рисунок 2 — Инкорпорация ^{137}Cs . Ув. $\times 10000$:

а — ядро с равномерно распределенным мелкодисперсным эухроматином и крупным, сложно структурированным ядрышком. В околоядерном пространстве участки запустевания, одиночные митохондрии, пересокращенные миофибриллы; **б** — ядро с расширенным перинуклеарным пространством. Гетерохроматин образует небольшие округлые глыбки и отчетливо выраженные периферийные скопления. Гроздевидные скопления митохондрий в околоядерном пространстве

Однако анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что причины увеличения размеров КМ неоднозначны. Это, по-видимому, обусловлено цитофизиологической гетерогенностью клеточной популяции и, соответственно, различной степенью радиорезистентности отдельных клеток. Для незначительной части КМ увеличение размеров оказалось следствием внутриклеточного отека, вызванного повреждением мембран и нарушением проницаемости клеток (рисунок 2). Гипертрофии некоторых КМ сопутствовала их очаговая фрагментация и локальное нарушение поперечной исчерченности клеток.

Анализ стромальных компонентов миокарда выявил 40 % увеличение объемной плотности стромы (таблица 1). Основной причиной послужил небольшой интерстициальный отек, сопровождавшийся умеренной дилатацией сосудов микроциркуляторного русла. В сосудах отмечены участки формирования эритроцитарных стазов.

Ультраструктурный анализ показал, что результатом воздействия радионуклидов цезия

явилось значимое увеличение удельного объема миофибрилл (до 65 %), которое сопровождало процесс гипертрофии КМ, зарегистрированный на светооптическом уровне. Средняя площадь, занимаемая сократительным аппаратом, превысила контрольные значения на 29 % (таблица 2).

Большинство миофибрилл имело четкую и правильную поперечную исчерченность. Неоднократно встречались участки утолщения фибриллярных пучков. О нарушениях регенераторно-пластической реакции в отдельных КМ свидетельствовало веерообразное формирование новых миофибрилл (рисунок 1). Выявленные аномалии регенерации, вероятно, обусловлены изменениями регуляции процессов транскрипции и трансляции в КМ при предшествующем повреждении матрицы ДНК или нарушениями конститутивных метаболических процессов [9, 11]. Еще одной причиной нарушения сборки и ориентации миофибрилярных пучков может быть непропорциональное восстановление массы белков миофибрилл и белков цитоскелета, участвующих в упорядочивании миофиламентов в саркомерах [12].

Таблица 2 — Морфометрические показатели ультраструктурных компонентов миокарда при удельной активности ^{137}Cs в организме крыс 1300 Бк/кг

Наименование показателей	Инкорпорация ^{137}Cs 7 дней	Контроль
Количество митохондриальных профилей, N м	42,0 ± 1,35*	45,0 ± 2,28
Общая площадь, занятая митохондриями, пкс	220456 ± 8648*	277589 ± 8596
Общая площадь миофибрилл, пкс	430550 ± 9467*	333488 ± 11162

* Различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$)

В сократительном аппарате также отмечены процессы деструкции: сегментарные контрактуры (рисунок 2) с мелкоочаговыми участками лизиса протофибрилл в зоне Z-линий. В цитоплазме были найдены структуры, секвестрированные в многослойные мембраны (рисунок 1), что может свидетельствовать о начальных этапах внутриклеточной дегенерации.

В опытной группе животных была также выявлена значительная редукция энергетической системы КМ. По сравнению с контролем количество митохондрий снизилось на 7 % (таблица 2), а их средний размер (0,79 %) уменьшился в 1,2 раза. В целом общая площадь, занимаемая митохондриями, снизилась на 21 % (таблица 2).

В результате показатель энергетической обеспеченности сократительного аппарата миокарда ($V_{v,m} / V_{v,f}$) снизился до 0,51 и оказался в 1,6 раза ниже контрольного значения ($p < 0,05$). На фоне общего угнетения митохондриальной системы возросла вариабельность структуры и размеров этих органелл: от мелких до крупных и гипертрофированных форм (рисунки 1, 2).

Помимо межфибриллярных цепочек митохондрии образовывали гроздевидные скопления между миофибриллами и вблизи ядер (рисунок 2), что свидетельствует о значительном усилении функциональной нагрузки на эти органеллы. Большая часть митохондрий отличалась высокой электронной плотностью, поскольку содержала тесно упакованные пластинчатые кристы, что во многих случаях сочеталось с их вакуолизацией (рисунок 1).

Набухшие органеллы образовывали обширные конгломераты. Большое количество межмитохондриальных контактов объединяло органеллы в единый митохондриом (рисунок 2).

Набухание митохондрий КМ влечет за собой ослабление функциональной активности органелл, приводя к энергетическому дефициту. Причиной этого могут служить нарушения в структуре ионных каналов и проницаемости мембран, связанные с радиационно-индуцированным перекисным окислением структурных липидов и модификацией мембранных белков. В результате этого кальций начинает поступать в

КМ по концентрационному градиенту, что сопровождается компенсаторным усилением поглощения этого иона набухающими митохондриями и может привести к разобщению процессов окисления и фосфорилирования и падению мембранного потенциала [4, 13, 14, 8]. Ультраструктурные особенности митохондрий у животных, получавших радиоактивные корма, подтвердили реализацию подобного механизма. Для многих митохондрий был характерен просветленный и увеличенный в объеме матрикс, а также сжатое межмембранное пространство (рисунок 1), что свидетельствовало о нарушении сопряжения процессов окисления и фосфорилирования [14]. При сохранившейся целостности наружной мемbrane внутри митохондрий формировались значительные участки лизиса и фрагментации (рисунок 1).

Нарушения митохондриальных мембран могли привести к выходу из митохондрий факторов, запускающих апоптоз [7]. Предположительно это явилось одним из основных механизмов, который к 7-м суткам эксперимента позволил элиминировать наименее устойчивую субпопуляцию КМ, сохранив возможность поддержки единой сократительной функции миокарда.

В окооядерном пространстве отмечены участки заустевания цитоплазмы, одиночные видоизмененные митохондрии, многочисленные гранулы гликогена и вторичные лизосомы с включениями липофусцина.

Выводы

1. Непродолжительное инкорпорированное воздействие ^{137}Cs в малых дозах не вызывает изменения массы тела и массы сердца у экспериментальных животных.

2. Выявлено значительное уменьшение клеточной популяции КМ при удельной активности инкорпорированного ^{137}Cs 1300 Бк/кг.

3. Компенсаторная реакция на клеточные потери реализовывалась в виде гипертрофии КМ и их ядер. Об усилении синтетических процессов свидетельствовало снижение плотности ядер КМ и увеличение объема миофибрилл.

4. Параллельно с реакциями пластического синтеза в КМ происходили значительные деструктивные изменения. Наблюдаемые процессы новообразования носили искаженный

характер. Произошли значительные изменения энергетического аппарата. Уменьшились: количество митохондрий и площадь, занятая ими. Снижился показатель энергетической обеспеченности миокарда.

Таким образом, непродолжительное инкорпорированное воздействие ^{137}Cs в малых дозах может являться не только предпосылкой, но и перманентно действующей причиной развития патологических изменений в миокарде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мазурик, В. К. Роль регуляторных сетей ответа клеток на повреждение в формировании радиационных эффектов / В. К. Мазурик // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2005. — Т. 45, № 1. — С. 26–45.
2. Рыбакова, Н. Г. Роль апоптоза в ишемическом повреждении миокарда / Н. Г. Рыбакова, И. А. Кузнецова // Архив патологии. — 2005. — Т. 67, № 5. — С. 23–25.
3. Кудряшов, Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) / Ю. Б. Кудряшов; под ред. В. К. Мазурика, М. Ф. Ломанова. — М.: Физматлит, 2004. — 448 с.
4. MAPK superfamily plays an impotent role in daunomycin-induced apoptosis of cardiac myocytes / W. Zhu [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 2100–2107.
5. Рыженкова, О. Н. Что инициирует клеточную смерть: каспазы или митохондрии? / О. Н. Рыженкова // Вопросы медицинской химии. — 2002. — Т. 48. — С. 68–73.

6. Цыпленкова, В. Г. Апоптоз / В. Г. Цыпленкова, Н. Н. Бескровнова // Архив патологии. — 1996. — № 5. — С. 71–74.

7. Симоненко, В. Б. Апоптоз и патология миокарда / В. Б. Симоненко, В. А. Бойцов, А. А. Глухов // Клинический мед. — 2000. — Т. 78, № 8. — С. 12–16.

8. Doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and cardiomyocytes is ameliorated by nitrene spin traps and ebselen / S. Kotamraju [et al.] // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 33585–33592.

9. Ультраструктурные проявления нарушения регенерации кардиомиоцитов при действии доксорубина / Е. Л. Лушникова [и др.] // Морфология. — 2005. — Т. 128, № 4. — С. 81–84.

10. О возможном механизме обратного развития гипертрофии сердца / В. А. Фролов [и др.] // Бюллетень экспериментальной и биологической медицины. — 2001. — Т. 132, № 7. — С. 42–44.

11. Непомнящих, Л. М. Особенности внутриклеточной регенерации кардиомиоцитов при пластической недостаточности сердца / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семенов // Бюллетень экспериментальной и биологической медицины. — 2000. — Т. 130, № 10. — С. 463–468.

12. Изменения экспрессии структурных регуляторных белков в миокарде при действии андриамицина / Т. В. Дуднакова [и др.] // Кардиология. — 2002. — № 9. — С. 60–66.

13. Характеристика митохондрий и ультраструктура миокарда крыс в условиях продолжительной инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs / А. И. Грицук [и др.] // Авиокосмическая и экологическая медицина. — 2002. — Т. 36, № 4. — С. 50–54.

14. Сударикова, Ю. В. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Ю. В. Сударикова, Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыпленкова // Архив патологии. — 1999. — Т. 61, № 2. — С. 15–20.

Поступила 18.11.2014

УДК 57.042+591.571

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО И НЕИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЙ НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС-САМОК В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

Е. М. Кадукова, Д. Г. Сташкевич, А. Д. Наумов

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

Цель: оценить изменения поведенческих реакций в тесте «Открытое поле» у крыс-самок в условиях облучения электромагнитными полями радиочастот и ионизирующим излучением в дозах 0,5 и 1,0 Гр.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 60 самках лабораторных крыс (6 мес.), которых подвергали раздельному и сочетанному воздействию внешнего острого ионизирующего излучения (0,5 и 1,0 Гр) и электромагнитного излучения в течение 15 суток. Эмоциональную реактивность, двигательную и исследовательскую активность животных изучали в тесте «Открытое поле».

Результаты. Воздействие электромагнитного излучения диапазона сотовой связи модифицировало ответную реакцию облученных в дозах 0,5 и 1,0 Гр крыс-самок, оцениваемую по изменению поведенческих паттернов в предъявляемом им «Открытом поле». Интегральный уровень тревожности у подвергнутых сочетанному воздействию факторов крыс был максимальным.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, ионизирующее излучение, поведение, «Открытое поле», уровень тревожности, исследовательская активность.

THE INFLUENCE OF IONIZING AND NON-IONIZING RADIATION ON THE BEHAVIOUR OF FEMALE RATS IN THE «OPEN FIELD» TEST

E. M. Kadukova, D. G. Stashkevich, A. D. Naumov

Institute of Radiobiology of NAS of Belarus, Gomel

Objective: to investigate the changes in behavioral response of female rats in the «open field» test in the conditions of radiation with electromagnetic fields of radio frequencies and ionizing radiation at doses of 0.5 and 1.0 Gy.

Material and methods. The experiment was conducted on 60 female laboratory rats (6 months) exposed to separate and combined effects of external ionizing radiation (0.5 and 1.0 Gy) and electromagnetic radiation for 15 days. Emotional reactivity, locomotor and exploratory activity of animals were studied with the «open-field» test.

Results. The effect of electromagnetic radiation of the range of cellular telecommunication modified the responses of the irradiated (0.5 and 1.0 Gy) female rats which were assessed according to their behavioral patterns in the «open field» test. Thus, the rats exposed to the combined effect of the factors revealed the highest integral level of anxiety.

Key words: electromagnetic radiation, ionizing radiation, behaviour, «open field», the level of anxiety, research.

Введение

Неблагоприятные последствия воздействия ионизирующих излучений (ИИ) на организм человека общеизвестны [1].

Однако в последние годы вследствие многократного увеличения количества источников электромагнитных полей (ЭМП) антропогенного происхождения особую актуальность приобретает проблема неблагоприятного воздействия на экосистемы и организмы неионизирующих, в частности, электромагнитных излучений (ЭМИ) [2].

Из широкого спектра воздействующих на человека ЭМИ пристального внимания заслуживают источники ЭМП радиочастотного диапазона (РЧ) из-за ряда своих особенностей: хронического облучения на максимальном приближении к объекту (в том числе облучения головного мозга пользователя) [3]; облучения не только пользователя, но и окружающих его людей; значительной части пользователей сотовой связи, представленной детьми, женщинами репродуктивного возраста, пожилыми и людьми с хроническими заболеваниями [4, 5].

В реальном окружении ЭМП взаимодействуют между собой и со средовыми факторами иной природы, что может приводить к различным эффектам, которые невозможно оценить на основе однофакторных экспериментов. При этих видах воздействий происходят особые взаимодействия, носящие характер сложных модуляций, когда влияние одного или нескольких факторов в какой-то мере изменяет характер воздействия другого.

Биологическое действие ЭМП было выявлено в исследованиях на разных объектах: как на лабораторных крысах и мышах, так и на беспозвоночных животных. Есть данные, что у беспозвоночных, в частности, жуков слабое ЭМИ (частота 36 ГГц и плотность потока энергии 100 мкВт/см²) оказывало тормозное действие на поведение [6].

У лабораторной культуры одноклеточных гидробионтов инфузорий *Spirostomum ambiguum* после непрерывно генерируемого низкоинтенсивного электромагнитного облучения на частоте мобильной связи были обнаружены выраженные нарушения двигательной активности [7].

У крыс (самцов и самок) воздействие ЭМИ, отличающихся между собой как по характеристикам излучения, режимам подачи и срокам после окончания влияния фактора, проявлялось в основном угнетением пси-

хоэмоционального статуса, выражающимся в снижении двигательной и исследовательской активности, а также увеличением уровня тревожности [8].

В ряде экспериментальных исследований установлено, что одной из наиболее чувствительных систем организма к действию ЭМП РЧ является центральная нервная система (ЦНС) [9, 10].

Цель исследования

Оценить воздействие ЭМП РЧ и острого однократного облучения в дозах 0,5 и 1,0 Гр на интегративные функции ЦНС у крыс-самок.

Материал и методы

Эксперимент был проведен на 60 крысах-самках (возраст 6 мес.) массой 235–250 г, содержавшихся при естественном освещении в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде. Предварительно у животных определяли стадии полового цикла цитологическим методом (Я. Д. Киршенблат, 1969); в опыт отбирались только особи с устойчивым эстральным циклом, синхронизированные по его стадиям. Крыс подвергали раздельному и сочетанному воздействию внешнего ИИ в дозах 0,5 и 1,0 Гр (¹³⁷Cs, 46,2 сГр/мин) и действию ЭМИ на экспериментальной установке, имитирующей сигнал мобильной связи с несущей частотой ЭМП РЧ — 900 ± 3 МГц (плотность потока ЭМИ в клетке находилась в пределах 2,0–20,0 мкВт/см²) в течение 15 суток (начало экспозиции через сутки после воздействия радиации). Контролем служили крысы-самки аналогичного возраста, не подвергавшиеся воздействию ИИ и ЭМИ. Каждая экспериментальная группа состояла из 10 особей. Экспериментальное исследование выполнено с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных опытов с участием экспериментальных животных (Страсбург, 1986).

Эмоциональную реактивность, двигательную и исследовательскую активность животных изучали в тесте «Открытое поле» (ОП) в течение 5 минут [11]. Тестирование проводили с 9.00 до 12.00 часов.

Рассчитывали интегральную оценку параметров поведения в ОП по методике, за основу которой были взяты рекомендации С. Ю. Буслевич и соавт. [12]. Шкала оценки в баллах основана на статистическом анализе частоты повторения отдельных элементов исследователь-

ской деятельности крыс в тесте ОП. Оценка в баллах была обратно пропорциональна частоте повторения элементов поведения. На основании проведенных расчетов вычисляли интегральные уровни тревожности и исследовательской активности.

Для каждого экспериментального животного определяли «триаду Селье»: массу надпочечников, массу иммунокомпетентных органов (тимус, селезенка), а также массу сердца. Рассчитывали относительные массы органов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы «Statistica», 6.0. Нормальность распределения данных проверялась тестом Шапиро-Уилка. Для установления статистической значимости результатов использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок или непараметрический тест Манна-Уитни. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Различия счи-

тали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Функционирование организма, находящегося под воздействием неблагоприятных факторов, в том числе ЭМИ и радиации сопровождается развитием общего адаптационного синдрома при участии надпочечных желез — эффекторного звена важнейшей регуляторной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом адаптация организма может вызвать снижение массы тимуса в результате гибели дифференцированных лимфоцитов и массы надпочечников за счет гиперсекреции гормонов коры надпочечников.

В нашем исследовании на 15-е сутки после хронического воздействия ЭМИ на крыс-самок у них значимо снижались относительные массы надпочечников (на 30,3 и 18,4 %) и тимуса (на 12,8 %) по сравнению с уровнем контроля (таблица 1).

Таблица 1 — Относительный вес некоторых внутренних органов крыс-самок (в мг на 100 г веса тела), подвергнутых разделному и сочетанному воздействию ИИ в дозах 0,5 и 1,0 Гр и ЭМИ РЧ

Экспериментальная группа	Тимус	Селезенка	Сердце	Надпочечники	
				левый	правый
Контроль	100,3 ± 24,6	497,1 ± 72,4	475,7 ± 34,6	11,9 ± 0,7	10,9 ± 1,1
0,5 Гр	95,3 ± 10,6	399,3 ± 124,5	492,6 ± 57,7	7,9 ± 2,2*	9,0 ± 1,0*
1,0 Гр	71,1 ± 21,8*	386,0 ± 29,4*	486,8 ± 22,1	10,9 ± 1,3	9,4 ± 1,2
ЭМИ	87,5 ± 17,7	443,9 ± 95,5	439,2 ± 33,2	8,3 ± 1,7*	8,9 ± 0,9*
0,5 Гр + ЭМИ	91,3 ± 21,3	366,1 ± 17,3*	465,4 ± 21,2	9,4 ± 1,6*	8,3 ± 1,4*
1,0 Гр + ЭМИ	86,8 ± 22,8	378,2 ± 64,2*	436,3 ± 22,2*	9,8 ± 1,7*	9,6 ± 0,8*

*Различия значимы по отношению к значению в контроле при $p < 0,05$

На 15-е сутки после острого однократного воздействия ИИ в дозе 0,5 Гр у крыс-самок относительные значения масс тимуса и селезенки были снижены незначительно, а после воздействия ИИ в дозе 1,0 Гр в аналогичный срок значимо снижались на 29,1 и 22,4 % соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем контроля (таблица 1).

При воздействии исследуемых физических факторов в сочетанном режиме (доза облучения 0,5 Гр) относительная масса селезенки была значимо снижена по сравнению со значениями в группах соответствующего разделного воздействия и составляла только 73,6 % от уровня контроля ($p < 0,05$). Масса правого надпочечника у животных этой экспериментальной группы была минимальной по сравнению со значением в контроле ($p < 0,05$) (таблица 1). Аналогичные изменения относительных масс органов наблюдались и в группе «1,0 Гр + ЭМИ». Следует отметить, что у животных этой группы относительная масса сердца была значимо снижена — на 8,3 % по сравнению с уровнем контроля ($p < 0,05$). Уменьшение от-

носительной массы сердца может быть вызвано деструктивными изменениями в органе под действием исследуемых факторов. Так, снижение относительной массы сердца наблюдали у крыс, находящихся в условиях девятисуточной тепловой нагрузки. Авторы связывали уменьшение массы органа с повреждением миокарда, возникающим вследствие активации процессов перекисного окисления липидов из-за повышения уровня 11-оксикортикостероидов после стрессорной нагрузки [13].

Тест ОП — это классическая модель исследования поведения экспериментальных животных, основанная на конфликте инстинктивной тенденции к исследованию нового окружения и тенденции минимизировать возможную опасность со стороны такового. Этот тест позволяет адекватно оценивать нейротропные эффекты повреждающих факторов окружающей среды.

В нашей работе установлено, что воздействие ЭМИ и ИИ в острых дозах 0,5 и 1,0 Гр изменяло поведенческую активность крыс-самок в тесте ОП.

Так, если после хронического воздействия ЭМИ интегральный уровень тревожности животных возрастал на 52,2 %, оставаясь на уровне тенденции, то на 14-е сутки после воздействия ИИ в дозе 0,5 Гр его значение увеличилось на 130,4 % по сравнению с уровнем

контроля ($p < 0,05$). Воздействие более высокой однократной дозы ИИ — 1,0 Гр привело к снижению значения интегрального уровня тревожности на 30,5 % по сравнению с уровнем контроля (таблица 2).

Таблица 2 — Интегральная оценка параметров поведения крыс-самок в ОП после отдельного и сочетанного воздействия ИИ в дозах 0,5 и 1,0 Гр и ЭМИ РЧ (14-е сутки после действия ИИ)

Экспериментальная группа	Уровень тревожности (интегральный)	Интегральная оценка исследовательской активности
Контроль	4,6 ± 2,1	94,2 ± 23,4
ЭМИ	7,0 ± 3,6	101,4 ± 26,9
0,5 Гр	10,6 ± 3,8 [^]	79,2 ± 16,2 [^]
1,0 Гр	3,2 ± 1,6	124,9 ± 13,9
0,5 Гр + ЭМИ	9,1 ± 7,1	97,2 ± 12,8
1,0 Гр + ЭМИ	11,9 ± 1,8 ^{*^}	65,4 ± 20,7 [^]

*Различия значимы по отношению к значению в контроле при $p < 0,05$; [^] различия значимы по отношению к значению в группе «1,0 Гр» при $p < 0,05$

Воздействие ЭМИ диапазона сотовой связи модифицировало ответную реакцию облученных ИИ крыс-самок, оцениваемую по изменению поведенческих паттернов в предьявляемом им ОП. Так, интегральный уровень тревожности у облученных в дозе 1,0 Гр крыс после дополнительного воздействия ЭМИ был максимальным и на 156,7, и 271,8 % превышал уровень контроля и воздействия дозы ИИ 1,0 Гр соответственно ($p < 0,05$). После действия ЭМИ на крыс, облученных ИИ в дозе 0,5 Гр, уровень тревожности был также выше, чем у крыс групп «контроль» и «ЭМИ», оставаясь на уровне тенденции (+98,3 и +30,3 % соответственно) (таблица 2).

Изменение исследовательской активности животных после воздействия ЭМИ в отдельном и сочетанном с ИИ режиме имело свои особенности: если после воздействий в отдельном режиме ЭМИ, облучения в дозе 1,0 Гр исследовательская активность крыс-самок имела тенденцию к увеличению (на 7,6 и 32,5 % соответственно по сравнению с уровнем контроля), после облучения в дозе 0,5 Гр — к снижению (на 16,0 %), то после воздействия ЭМИ на облученных в дозе 1,0 Гр крыс была значимо снижена на 47,6 % по сравнению со значением в группе «1,0 Гр» при $p < 0,05$ (таблица 2).

Статистически выраженные изменения показателей поведенческих реакций, нейрональной активности головного мозга у экспериментальных крыс, подвергнутых действию ЭМП, создаваемых радиотехническими средствами сотовой мобильной связи, описаны также в работе [8]. Авторы объясняют их изменением активности дофаминэргических,

глутаматергических и ГАМК-ергических структур в головном мозге.

Другой возможной причиной подобных изменений поведенческих паттернов может являться зарегистрированное у облучаемых животных снижение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. На основании проведенных экспериментов авторы работы [14] предположили, что одной из вероятных «мишеней» ЭМИ является нейронная масса ЦНС. Ее мембраны представляют собой своеобразную фазовую решетку — усиливающую антенну, превращающую энергетически низкоинтенсивные внешние сигналы в более мощное воздействие, способное вызвать изменение функционального состояния мембран и встроенных в них рецепторов, а следовательно, вызвать изменение поведенческой активности.

Заключение

Таким образом, представляется, что воздействие ЭМИ на предварительно облученных в острой дозе ИИ крыс-самок оказывает негативное влияние на адаптационные процессы, что проявляется в снижении относительной массы надпочечников, селезенки.

Воздействие ЭМИ диапазона сотовой связи модифицировало ответную реакцию облученных ИИ крыс-самок, оцениваемую по изменению поведенческих паттернов в предьявляемом им ОП. Так, интегральный уровень тревожности у облученных в дозе 1,0 Гр крыс после дополнительного воздействия ЭМИ был максимальным и на 156,7 и 271,8 % превышал уровень контроля и воздействия дозы ИИ 1,0 Гр соответственно ($p < 0,05$). После действия ЭМИ на крыс, облученных ИИ в дозе 0,5 Гр, уровень тревожности был также выше, чем у крыс группы «ЭМИ», оставаясь на уровне тенден-

ции (+98,3 и +30,3 % к уровню контроля и значению группы «ЭМИ» соответственно).

Изменение исследовательской активности после воздействия ЭМИ в раздельном и сочетанном с ИИ режиме имело свои особенности: если после воздействия в раздельном режиме ЭМИ и облучения в дозе 1,0 Гр интегральная оценка исследовательской активности крыс-самок имела тенденцию к увеличению, то после воздействия ЭМИ на облученных в дозе 1,0 Гр крыс была значимо снижена — на 47,6 % по сравнению со значением в группе «1,0 Гр» ($p < 0,05$).

Полученные данные могут быть использованы при разработке методологии экологогигиенического нормирования факторов окружающей среды, оказывающих неблагоприятное воздействие на здоровье человека с учетом их сочетанного взаимодействия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Основы медицинской радиобиологии / Н. В. Бутомо [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2004. — 383 с.
2. Тернов, В. И. Электромагнитные излучения радиочастотного диапазона (ЭМИРЧ): гигиеническая значимость, биологическая активность и меры по ограничению влияния на человека: учеб.-метод. пособие / В. И. Тернов, И. В. Машенко. — Минск: БелМАПО. — 2012. — 28 с.
3. Григорьев, Ю. Г. Биоэффекты хронического воздействия электромагнитных полей радиочастотного диапазона малых интенсивностей (стратегия нормирования) / Ю. Г. Григорьев, А. В. Шафиркин, А. Л. Васин // Рад. биол., Радиэкология. — 2003. — Т. 43, № 5. — С. 501–511.
4. Гичев, Ю. П. Влияние электромагнитных полей на здоровье человека / Ю. П. Гичев, Ю. Ю. Гичев. — РАН. СО. ГПНТБ — Новосибирск, 1999. — 92 с.
5. Дунаев, В. Н. Электромагнитные излучения и риск популяционному здоровью при использовании средств сотовой связи / В. Н. Дунаев // Гигиена и санитария. — 2007. — № 6. — С. 56–57.
6. Шейман, И. М. Влияние слабого электромагнитного излучения на разные формы поведения у мучного хрущака *Tenebrio molitor* / И. М. Шейман, Н. Д. Крещенко // Журнал высшей нервной деятельности. — 2009. — Т. 59, № 4. — С. 488–494.
7. Сарапульцева, Е. И. Изучение зависимости биологической опасности слабого радиочастотного воздействия от значения плотности потока энергии. Эксперименты на инфузориях *Spinostomum ambiguum*, облученных на частоте мобильной связи (1 ГГц) / Е. И. Сарапульцева, Ю. В. Иголкина // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 2011. — Т. 151, № 4. — С. 459–462.
8. Влияние электромагнитного излучения GSM-диапазона на некоторые физиологические и биохимические характеристики крыс / Е. Э. Хиразова [и др.] // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 2012. — Т. 153, № 6. — С. 791–794.
9. Патогенные воздействия неионизирующих излучений на организм человека: монография / С. В. Москвин [и др.]; под ред. А. А. Хадарцева и А. А. Яшина: ГУП НИИ НМТ, ООО НИЦ «Мотрекс». — М. – Тверь – Тула: Триада, 2007. — 160 с.
10. Холодов, Ю. А. Реакция нервной системы на электромагнитные поля / Ю. А. Холодов. — М.: Наука, 1975. — 207 с.
11. Маркель, А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля» / А. Л. Маркель // Журнал высшей нервной деятельности. — 1981. — Т. 31, № 2. — С. 301–307.
12. Буслевич, С. Ю. Интегральный метод оценки поведения белых крыс в открытом поле / С. Ю. Буслевич, А. И. Котеленец, Р. М. Фридлянд // Журнал высшей нервной деятельности. — 1989. — Т. 39, № 1. — С. 168–170.
13. Подковкин, В. Г. Изменение некоторых биохимических показателей сердца крыс в условиях девятисуточной тепловой нагрузки / В. Г. Подковкин, Д. Г. Иванов // Вестник СамГУ. — Естественнонаучная серия. — 2007. — № 8. — С. 198–205.
14. Влияние электромагнитного излучения GSM-диапазона на двигательную активность, метаболизм ГАМК и гипофизо-адреналовую систему крыс / А. А. Байжуманов [и др.] // Научная сессия МИФИ. — 2009. — Т. 4. — С. 1–9.

Поступила 27.02.2015

УДК 616.831–005–036.11–092.9

ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ ПОСЛЕ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Т. Н. Чубукова, Т. С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучить ориентировочно-исследовательское поведение самцов беспородных белых крыс с различной продолжительностью жизни после моделирования острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Материалы и методы. Ориентировочно-исследовательское поведение самцов беспородных белых крыс ($n = 38$) оценивалось в тесте «открытое поле». ОНМК у животных моделировали путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий (БООСА).

Результаты. У крыс, проживших менее суток после БООСА, наблюдали статистически значимое увеличение количества больших грумингов по сравнению с крысами с продолжительностью жизни 24 и более часов после моделирования ОНМК ($p = 0,016$). Крысы, прожившие менее 3 часов, обследовали в 1,6 раза больше отверстий в тесте «открытое поле» по сравнению с животными с продолжительностью жизни от 3 до 24 часов после БООСА, ($p = 0,042$).

Заключение. При моделировании острых нарушений мозгового кровообращения методом БООСА самцы беспородных белых крыс, прожившие менее суток после операции, обладали более высокой исходной вертикальной двигательной активностью по сравнению с крысами с продолжительностью жизни 24 и более часов после оперативного вмешательства.

Экспериментальные животные, прожившие менее 3 часов, обладали более высокой исходной исследовательской активностью по сравнению с крысами с продолжительностью жизни от 3 до 24 часов после БООСА.

Ключевые слова: самцы беспородных белых крыс, ишемия, острые нарушения мозгового кровообращения, ориентировочно-исследовательское поведение, продолжительность жизни крыс.

THE ORIENTING AND EXPLORATORY BEHAVIOR OF RATS WITH DIFFERENT LIFESPAN AFTER ACUTE DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION

T. N. Chubukova, T. S. Ugolnick

Gomel State Medical University

Objective: to examine the orienting and exploratory behavior of male outbred rats with different lifespan after acute disorders of cerebral circulation (ADCC).

Material and methods. The orienting and exploratory behavior of male outbred rats ($n = 38$) was evaluated with the «open field» test. Incomplete forebrain ischemia was modeled in the animals by means of Bilateral Common Carotid Artery Occlusion (BCCAO).

Results. The rats having lived less than 24 hours after BCCAO observed significantly more large groomings as compared to the rats having lived 24 or more hours after the surgery ($p = 0.016$). The rats having lived for at least 3 hours detected 1.6 times as many holes as the animals having lived from 3 to 24 hours after BCCAO ($p = 0.042$).

Conclusion. The BCCAO modeling of acute disorders of cerebral circulation revealed that the male outbred white rats having lived less than a day after the operation showed higher initial vertical motor activity if compared to the rats having lived 24 or more hours after the surgery.

The experimental animals having lived less than 3 hours had higher initial research activity in comparison with those having lived from 3 to 24 hours after BCCAO.

Key words: male outbred rats, experimental model, acute cerebrovascular accident, behavioral activity, lifespan of rats.

Введение

Цереброваскулярные заболевания являются одной из основных причин летальных исходов в Беларуси, их доля в структуре смертности от неинфекционных заболеваний составляет 22,4 %. Значительная часть летальных исходов от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) обусловлена сопутствующим диагнозом артериальной гипертензии (АГ): число умерших от инфаркта мозга с АГ составляет 59,2 на 100 тыс. населения, от внутримозговых и других внутричерепных кровоизлияний с АГ — 30,1 случая на 100 тыс. населения [1]. Это может быть обусловлено влиянием стресса как фактора риска на течение данной группы заболеваний [2]. Показано, что низкая психофизиологическая стрессоустойчивость пациентов с ОНМК ассоциирована с худшим прогнозом заболевания [3].

Формирование ишемического повреждения ткани мозга при ОНМК является динамическим процессом. Признаки сморщивания нейронов в ткани мозга выявляются спустя 30 минут после окклюзии сосуда [12, 13]. В первые три часа после окклюзии церебральных артерий в зоне ишемической полутени ткани мозга выявляются нейроны с обратимыми признаками ишемии. Этим обусловлено трехчасовое «терапевтическое окно», в период которого лечение инфаркта мозга является наиболее эффективным [14].

Для оценки индивидуально-типологических особенностей интактных животных и степени их подверженности стрессу широко используется тест «открытое поле», характеризующий реакцию индивида на новую окружающую среду. Поведенческая реакция животного рассматривается как детерминанта взаимодействия генетического фона, предыдущего опыта и возбуждения нервной системы в условиях

новой обстановки, а также опыта, полученного в установке «открытое поле» [7, 9, 10, 11].

Экспериментальные исследования по моделированию стресса показали, что стрессоустойчивость животных связана с особенностями их поведенческой активности. Группой российских ученых было выявлено, что животные с высокой поведенческой активностью устойчивы к стрессу, но более подвержены ишемии головного мозга [4, 5, 6]. Украинские исследователи показали, что экспериментальных животных можно разделить на группы по поведенческой активности и устойчивости к стрессу, которые можно соотнести с типами личности человека [7].

По данным экспериментальных исследований, выживаемость грызунов в течение первых суток после окклюзии сосудов головного мозга отличается у крыс в зависимости от их поведенческой активности [5]. Вместе с тем в литературных источниках отсутствуют данные об ориентировочно-исследовательском поведении экспериментальных животных, погибших в различные часы при моделировании ишемического повреждения ткани мозга.

Таким образом, экспериментальное изучение влияния стрессоустойчивости на течение ОНМК является актуальным направлением, которое потенциально может позволить улучшить методы профилактики, диагностики и лечения пациентов с данной патологией [8].

Цель исследования

Изучить ориентировочно-исследовательское поведение самцов беспородных белых крыс, погибших в различные сроки после моделирования ОНМК.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 38 половозрелых самцах беспо-

родных белых крыс. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. Опыт проводился с соблюдением Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации [15].

Перед проведением оперативного вмешательства у крыс оценивали показатели ориентировочно-исследовательского поведения методом «открытого поля». Установка «открытое поле» для крыс представляет собой камеру размером 120×120 см. Пол камеры разделен равномерно на 144 квадрата размером 10×10 см с 16 отверстиями диаметром 4 см. В течение 10 минут пребывания крысы в «открытом поле» в условиях полной тишины регистрировались следующие стереотипные поведенческие реакции: длительность замираний (с), величина пройденной дистанции (м), количество обследованных отверстий, выходов в центр поля, стоек, малых и больших грумингов, опор на стенку установки, актов дефекации. Горизонтальная двигательная активность крыс оценивалась по показателям «пройденная дистанция» и «количество выходов в центр», вертикальная двигательная активность крыс — по показателям «количество стоек», «количество малых и больших грумингов», «количество опор на стенку», исследовательская активность животных — по показателю «количество обследованных отверстий», ваго-симпатический баланс — по показателям «количество актов дефекации» и «количество замираний» [9].

Моделирование ОНМК у экспериментальных животных проводили путем БООСА, при которой наблюдаются признаки неполной ишемии в передних отделах коры головного мозга [16]. Крыс оперировали под общей ингаляционной анестезией с использованием диэтилового эфира. После удаления шерсти с кожных покровов животных брюшистым скальпелем последовательно рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку, поверхностную фасцию по срединной линии шеи. Мышцы и фасции шеи бережно отводили шпателем, обнажая поверхность трахеи. Латерально от трахеи с обеих сторон пинцетом отводили мышцы в сторону, выделяя общие сонные артерии. Иглу с нитью проводили под каждой из выделенных общих сонных артерий, с последующим их ли-

гированием. Кожу ушивали узловыми швами. Продолжительность жизни экспериментальных животных регистрировали. Крыс, проживших более двух суток после БООСА, выводили из эксперимента путем декапитации.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica», 8.0. В связи с тем, что распределение изучаемых показателей не подчинялось закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка), для статистической обработки данных применяли непараметрические методы и критерии. Анализ количественных показателей в двух независимых группах проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U, Z). Анализ взаимосвязи количественных показателей проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Разведочный анализ по выявлению групп количественных показателей ориентировочно-исследовательского поведения проводился с использованием факторного анализа с последующим ортогональным вращением Equamax. Выделение когорт животных с различным ориентировочно-исследовательским поведением проводилось с использованием кластерного анализа методом k-средних. Данные описательной статистики по количественным показателям в тексте и таблицах приведены в виде медианы и квартилей — Me (Q25 %; Q75%). Анализ выживаемости животных проводился по методу Каплана-Майера. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [17, 18].

Результаты и обсуждение

После проведения моделирования ОНМК менее трех часов прожили 13 крыс, от 3 до 6 часов — 5 крыс, от 6 до 12 часов — 1, от 12 до 24 часов — 1 крыса. От 24 до 48 часов после оперативного вмешательства погибло 2 крысы. По окончании двух суток после БООСА было декапитировано 16 крыс.

В зависимости от продолжительности жизни после БООСА крысы были разделены на две группы. В первую группу вошли животные, прожившие менее суток после БООСА ($n = 20$), во вторую — крысы, прожившие 24 и более часов после операции ($n = 15$). Показатели ориентировочно-исследовательского поведения животных группы наблюдения приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели ориентировочно-исследовательского поведения крыс, проживших менее 24 часов и более суток после БООСА

Показатель	Продолжительность жизни крыс		U	Z	p
	< 24 часов	≥ 24 часов			
Длительность замираний, с	236,0 (111,0; 337,5)	291,0 (37,0; 347,0)	148,5	-0,050	0,960
Пройденная дистанция, м	6,6 (2,4; 16,0)	11,2 (2,1; 20,0)	131,0	-0,633	0,527
Количество обследованных отверстий	11,0 (6,5; 14,0)	10,0 (5,0; 18,0)	149,5	0,017	0,987
Количество выходов в центр	0 (0; 1,5)	0 (0; 2,0)	141,5	-0,316	0,752
Количество стоек	16,0 (6,0; 30,0)	14,0 (9,5; 22,5)	150,0	0,000	1,000

Количество малых грумингов	3,0 (1,5; 7,0)	2,0 (1,0; 6,0)	135,5	0,487	0,626
Количество больших грумингов	1,5 (0; 2,0)*	0 (0; 1,0)	82,5	2,418	0,016
Количество опор на стенку	8,5 (5,5; 13,5)	7,0 (4,0; 15,0)	142,5	0,251	0,805
Количество дефекаций	1,0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,0)	135,0	-0,527	0,598

* Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$

Как видно из данных таблицы 1, крысы, прожившие менее суток после БООСА, обладали более выраженной вертикальной двигательной активностью и производили большее количество грумингов по сравнению с крысами, прожившими 24 и более часов после оперативного вмешательства ($p = 0,016$). Это подтверждается данными корреляционного анализа. В группе крыс, проживших менее суток после БООСА, была выявлена обратная умеренной силы статистически значимая взаимосвязь между показателем «пройденная дистанция» и продолжительностью жизни ($r_s = -0,509$; $p = 0,022$), а также обратная умеренной силы статистически значимая взаимосвязь между показателем «количество обследованных отверстий» и продолжительностью жизни животных ($r_s = -0,525$;

$p = 0,018$). Полученные результаты согласуются с данными И. В. Ганнушкиной и соавт., которые выявили высокую подверженность ишемии головного мозга у крыс, высокоактивных в тесте «открытое поле» [4].

Затем первую группу крыс, проживших менее 24 часов после операции, разделили на две подгруппы по продолжительности жизни: в первую подгруппу вошли животные, прожившие менее 3 часов после оперативного вмешательства ($n = 13$), во вторую — крысы, прожившие от 3 до 24 часов после БООСА ($n = 7$). Это имеет значение для оценки течения ОНМК у животных с различной ориентировочно-исследовательской активностью в период «терапевтического окна» [12]. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели ориентировочно-исследовательского поведения крыс, проживших менее 3 часов и от 3 до 24 часов после БООСА

Показатель	Продолжительность жизни		U	Z	p
	< 3 часов	от 3 до 24 часов			
Длительность замираний, с	193,0 (110,0; 335,0)	280,0 (174,0; 340,0)	40,0	-0,436	0,663
Пройденная дистанция, м	10,7 (4,1; 20,6)	2,5 (1,7; 7,1)	23,0	1,783	0,075
Количество обследованных отверстий	13,0 (11,0; 15,0)*	8,0 (3,0; 9,0)	20,0	2,030	0,042
Количество выходов в центр	0 (0; 2,0)	0 (0; 1,0)	37,5	0,718	0,473
Количество стоек	14,0 (9,0; 24,0)	12,0 (10,0; 22,0)	39,5	0,476	0,634
Количество малых грумингов	3,0 (3,0; 7,0)	2,0 (1,0; 7,0)	34,0	0,921	0,357
Количество больших грумингов	1,0 (0; 2,0)	2,0 (0; 2,0)	41,0	-0,374	0,709
Количество опор на стенку	9,0 (6,0; 19,0)	6,0 (3,0; 12,0)	22,0	1,872	0,061
Количество дефекаций	1,0 (0; 2,0)	0 (0; 2,0)	35,5	0,837	0,402

* Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$

Результаты анализа показателей ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «открытое поле» у крыс с различной продолжительностью жизни в течение суток после БООСА показали, что экспериментальные животные, прожившие менее 3 часов после БООСА, обладали более выраженной исходной исследовательской активностью, обследовали в 1,6 раза больше отверстий в тесте «открытое поле» по сравнению с крысами, прожившими от 3 до 24 часов ($p = 0,042$). Также в группе крыс,

проживших менее 3 часов после операции, наблюдалась тенденция к увеличению горизонтальной и вертикальной двигательной активности.

При проведении разведочного факторного анализа по изучаемым количественным показателям ориентировочно-исследовательского поведения животных были выделены два фактора (таблица 3). Пороговое значение факторной нагрузки составило $r = 0,413$, при $p = 0,01$.

Таблица 3 — Факторные нагрузки показателей ориентировочно-исследовательского поведения беспородных белых крыс в тесте «открытое поле»

Показатель	Фактор 1	Фактор 2
Длительность замираний, с	0,833	-0,176
Пройденная дистанция, м	-0,886	-0,181

Количество обследованных отверстий	-0,768	0,355
Количество выходов в центр	-0,674	0,412
Количество стоек	-0,784	0,027
Количество малых грумингов	-0,545	-0,673
Количество больших грумингов	-0,296	-0,478
Количество опор на стенку	-0,784	0,027
Количество дефекаций	-0,353	-0,434

Как видно из результатов факторного анализа, переменные, связанные с фактором 1, описывают горизонтальную, вертикальную и исследовательскую активность экспериментальных животных. Прямая сильная статистически значимая взаимосвязь показателя «длительность замираний» с фактором 1 ($r = 0,833$) может быть обусловлена тем, что крысы в состоянии страха от новой обстановки «замирают» в углу «открытого поля», в связи с чем снижается их горизонтальная, вертикальная и исследовательская активность [9].

Показатели «количество малых и больших грумингов» исследователи интерпретируют как реакцию замещения, связанную со страхом животного в новой обстановке. Эти показатели в совокупности с количеством дефекаций могут характеризовать ваго-симпатический баланс животного и связаны с фактором 2 [7].

Далее нами был проведен кластерный анализ на основе показателей, обладающих статисти-

чески значимой факторной нагрузкой, и выделено 2 группы крыс: с высокой ($n = 16$) и низкой ($n = 22$) ориентировочно-исследовательской активностью по результатам теста «открытое поле» (таблица 4).

Затем нами был проведен анализ суточной выживаемости животных после БООСА в группах крыс с низкой и высокой поведенческой активностью. Медиана дожития низкоактивных крыс после оперативного вмешательства составила 5 часов, высокоактивных животных — 3 часа (рисунок 1).

При анализе различий между группами низкоактивных и высокоактивных животных по суточной выживаемости после БООСА не было получено статистически значимых результатов ($p < 0,05$), что, возможно, связано с недостаточным количеством животных в группе наблюдения и нуждается в дальнейшем изучении.

Таблица 4 — Показатели ориентировочно-исследовательского поведения в группах высокоактивных и низкоактивных крыс в тесте «открытое поле»

Показатель	Высокоактивные крысы	Низкоактивные крысы
Длительность замираний, с	86,0 (30,5;142)	335,5 (290; 350)
Пройденная дистанция, м	19,3 (11, 8;26)	4,0 (1, 7;7,1)
Количество обследованных отверстий	17,0 (13,0; 19,5)	7,5 (3,0; 10,0)
Количество выходов в центр	1,5 (0,0; 2,5)	0 (0; 0)
Количество стоек	22,5 (16,5; 33,5)	9,5 (4,0; 12,0)
Количество малых грумингов	6,0 (3,0; 8,5)	1,5 (1,0; 3,0)
Количество больших грумингов	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Количество опор на стенку	13,5 (7,0; 24,5)	4,5 (3,0; 9,0)
Количество дефекаций	1,0 (0,5; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)

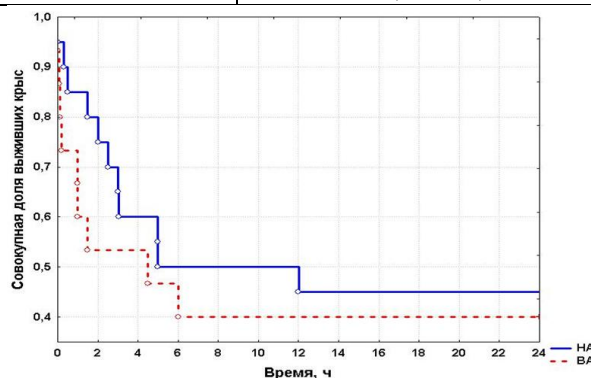


Рисунок 1 — Суточная выживаемость экспериментальных животных после БООСА в группах с низкой (НА) и высокой (ВА) поведенческой активностью

Заключение

Таким образом, при моделировании ОНМК методом БООСА самцы беспородных белых крыс, прожившие менее суток после операции, обладали более высокой исходной вертикальной двигательной активностью по сравнению с крысами с продолжительностью жизни 24 и более часов после оперативного вмешательства, $p = 0,016$.

Экспериментальные животные, прожившие менее 3 часов после БООСА, обладали более высокой исходной исследовательской активностью по сравнению с крысами с продолжительностью жизни от 3 до 24 часов после оперативного вмешательства, $p = 0,042$.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смертность в Республике Беларусь за 2010–2011 гг.: офиц. стат. сб. за 2010–2011 гг. — Минск: ГУ РНМБ, 2012. — 232 с.
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / World Health Organization; editors: Sh. Mendis, P. Puska, V. Norrving. — Geneva: WHO, 2011. — 164 p.
3. Свойства альбумина сыворотки у больных с геморрагическим инсультом полушарной локализации / М. Ю. Мартынов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — Вып. 2, № 8. — С. 8–14.
4. Очерки ангионеврологии / под ред. З. А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005. — 368 с.
5. Ганнушкина, И. В. О некоторых нерешенных вопросах патофизиологии нарушений мозгового кровообращения / И. В. Ганнушкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. — 2007. — Вып. 19. — С. 3–11.
6. Судаков, К. В. Системные основы эмоционального стресса / К. В. Судаков, П. Е. Умрюхин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 112 с.
7. Майоров, А. Ю. Оценка индивидуально-типологических особенностей поведения и устойчивости интактных белых крыс-

самцов на основе факторной модели нормального этологического спектра показателей в тесте «открытое поле» / А. Ю. Майоров // Клиническая информатика и телемедицина. — 2011. — Т. 7, Вып. 8. — С. 21–32.

8. Антипенко, Е. А. Индивидуальная стрессоустойчивость и прогноз заболевания при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Медицинский альманах. — 2014. — № 3. — С. 36–38.

9. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон; под ред. А. С. Батуева. — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.

10. Pisula, W. Sequential analysis of rat behavior in the open field / W. Pisula // International journal of comparative psychology. — 1994. — Vol. 7, № 4. — P. 194–201.

11. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле» / А. А. Пермяков [и др.] // Вестник Удмурдского университета. — 2013. — Вып. 3. — С. 83–90.

12. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

13. Haddad, G. G. Brain hypoxia and ischemia / G. G. Haddad, Sh. P. Yu. — New York: Humana Press, 2009. — 345 p.

14. Диагностика и дифференцированное лечение ишемического инсульта в бассейне каротидных артерий: инстр. по применению / Г. К. Недзведь [и др.]. — Минск: НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии МЗ РБ, 2005. — 32 с.

15. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Сеул, 2008) // Морфология. — 2010. — Т. 4, № 2. — С. 69–72.

16. Мельникова, Е. В. Нейропротекторный эффект мелоксикама при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга в условиях артериальной гипертензии / Е. В. Мельникова, А. А. Шмонин, И. В. Чурилова // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — № 6. — С. 50–53.

17. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

18. Stevens, J. P. Applied multivariate statistics for the social sciences / J. P. Stevens. — New York: Taylor&Francis Group, 2009. — 664 p.

Поступила 27.04.2015

УДК: 577.213/.217+612.111.1:616-053.9-074

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

Е. В. Воропаев, О. Ю. Баранов, А. А. Зятков, О. В. Осипкина

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: выявить генетические маркёры, выступающие в качестве предикторов различных возраст-ассоциированных изменений, для их ранней диагностики.

Материалы и методы. В исследование включены 35 пациентов с диагнозом «Хронический гастрит», обследованных в Республиканском научно-практическом центре радиационной медицины и экологии человека (г. Гомель). Проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР), электрофоретическое фракционирование ДНК.

Результаты. Сформирован набор праймеров для фрагментного анализа по 2 локусам, позволяющих проводить оценку содержания митохондриальной ДНК в клетках как маркера старения.

Заключение. Выявлена зависимость содержания митохондриальной ДНК (мтДНК) от календарного возраста: с увеличением хронологического возраста происходит уменьшение количества мтДНК.

Ключевые слова: фрагментный анализ ДНК, геронтология, диагностика.

APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF THE BIOLOGICAL AGE BY MEANS OF THE MITOCHONDRIAL DNA ANALYSIS

E. V. Voropayev, O. Yu. Baranov, A. A. Zyatkov, O. V. Osipkina

Gomel State Medical University

Objective: to reveal genetic markers acting as predictors of various age-associated changes for their early diagnosis.

Material and methods. The study included 35 patients diagnosed with chronic gastritis and examined in the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel). Polymerase chain reaction (PCR) and electrophoretic DNA fragment analysis were done.

Results. We formed a set of primers for the fragment analysis by 2 loci which made it possible to assess the content of mitochondrial DNA in cells as a marker for senescence.

Conclusion. We revealed the dependence of the content of mitochondrial DNA (mtDNA) on the calendar age: the increase of the chronological age leads to the decrease of the mtDNA content.

Key words: DNA fragment analysis, gerontology, diagnostics.

Введение

Онтогенез является комплексным процессом, и выявление генетических механизмов его формирования — фундаментальная проблема биологии развития, эволюционной генетики и молекулярной геронтологии. Задача биологии старения — выяснение механизмов старения организма, которые достаточно многообразны и подразумевают не только механический износ организма, но и определенные генетические особенности структуры и функционирования ДНК ядра и цитоплазматических оргanelл, в частности, митохондрий.

В настоящее время митохондриальная генетика — самостоятельное научное направление. Открытие ведущей роли митохондрий в чувствительности к лекарствам, старении, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах привело к созданию митохондриальной медицины. В рамках этой науки изучаются болезни, связанные с нарушением функций митохондрий, основной задачей которых является образование молекул АТФ в процессе клеточного дыхания.

Генетическая система митохондрий характеризуется кодом, отличающимся от универсального, редактированием РНК после ее синтеза [1]. Особенности мтДНК животных являются: отсутствие некодирующих областей — интронов; некоторые отличия генетического кода по сравнению с ядерной ДНК (ядДНК); более простая организация и отсутствие связи с белками-гистонами; несовершенство системы репарации митохондриальной ДНК (мтДНК).

Два последних фактора лежат в основе того, что частота мутаций в мтДНК выше, чем в яДНК. В большинстве случаев вариабельность мтДНК обусловлена точечными заменами оснований: транзициями, трансверсиями, делециями, инсерциями.

Количество митохондрий в клетках сильно варьирует: от 1–2 тыс. в клетках печени до 200 тыс. в зрелых яйцеклетках [2]. Одна митохондрия обычно содержит несколько копий мтДНК, в среднем около пяти. Поэтому популяция молекул мтДНК в любой клетке и ткани является весьма значительной. Каждая молекула мтДНК реплицируется самостоятельно, и при делении клетки различные молекулы мтДНК вместе с митохондриями в случайном порядке переходят

в цитоплазму дочерних клеток. Таким образом, в нормальных условиях все митохондрии в клетке содержат одинаковую копию мтДНК (гомоплазмия). Однако в митохондриальном геноме могут происходить мутации, и вследствие параллельного существования мутантной и нормальной мтДНК в различных соотношениях в клетке возникает гетероплазмия. Набор митохондрий в зиготе и, следовательно, во всех клетках организма имеет исключительно материнское происхождение: из цитоплазмы яйцеклетки, поэтому мтДНК всегда наследуется по материнской линии.

Митохондриальная нестабильность и высокий уровень мутагенеза мтДНК также связаны с протекающим в митохондриях окислительным фосфорилированием, в результате которого вырабатывается АТФ. В ходе окислительного фосфорилирования часть электронов образуют активные формы кислорода (АФК), такие как супероксиды, пероксиды, гидроксильные радикалы, которые начинают взаимодействовать со всем, что попадает на пути, вызывая окислительные повреждения органических соединений, что приводит к снижению продукции АТФ. Воздействие АФК на мтДНК вызывает накопление мутаций, снижение скорости окислительного фосфорилирования и еще большее накопление АФК. В итоге нарушается функционирование клетки и она погибает [2].

Именно окислительное повреждение митохондрий признается одним из основных факторов старения и сопровождающих его дегенеративных болезней: рака, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней иммунной системы, дисфункций ЦНС, катаракты и ряда других.

В настоящее время существуют 2 основные группы теорий старения: генетические и теории клеточного повреждения [3], и ни одна из них не может игнорировать роль митохондрий.

Исходя из генетической теории, старение — генетически запрограммированный процесс, который был выработан в результате эволюции. В основе лежит так называемый лимит Хейфлика — ограниченное число делений клеток организма.

Самое широкое распространение получила свободнорадикальная теория преждевременного старения, которая утверждает, что старение происходит из-за накопления повреждений в

клетках, нанесенных свободными радикалами с течением времени [4]. Накопление большого количества таких повреждений в клетках приводит к нарушению их нормальной работы с последующими изменениями, соответствующими старению и приводящими к заболеваниям.

В 1950 г. Дэнхем Харман предложил митохондриальную теорию старения (МТС), а в 1972 г. ее модифицировал. Центральный постулат МТС гласит, что ведущей причиной старения является затухание клеточной биоэнергетики. Это затухание приписывается накоплению повреждений в мтДНК, АФК. Поскольку АФК генерируются респираторной цепью самих митохондрий, то образуется порочный цикл, ведущий к прогрессивному увеличению АФК, нарастанию количества поврежденных ими биополимеров и, как следствие, снижению биоэнергетики [5].

Согласно этой теории, начиная с рождения и в течение жизни человека, в его мтДНК накапливаются мутации. Вследствие этого митохондрии вырабатывают все меньше и меньше энергии, клетки потихоньку отмирают, а организм дряхлеет. Основным источником мутаций мтДНК являются АФК. Как полагают, уменьшение их количества в митохондриях снижает число вновь образующихся мутаций мтДНК и, таким образом, продлевает жизнь клетки, увеличивая тем самым продолжительность жизни [2].

Старение человека — универсальный и закономерный процесс, неизбежно затрагивающий в той или иной степени все уровни биологической организации и характеризующийся постепенностью, неравномерностью и неуклонным прогрессированием [3].

Материалы и методы

В исследование включены 35 пациентов с диагнозом «Хронический гастрит», обследованных в РНПЦ РМ и ЭЧ (г. Гомель). С использованием информированного согласия отобран биологический материал (биоптаты желудка) для изучения возраст-ассоциированных изменений в организме. ДНК выделяли с использованием колоночного набора Genomic DNA from tissue («Macherey-Nagel», Германия).

Проведенный спектрофотометрический анализ полученных препаратов нуклеиновых кислот показал, что из навески 3–10 мг образца можно получить 2–5 мкг суммарной ДНК. Соотношение экстинкций A260/A280 находилось в диапазоне 1,85–1,97, что удовлетворяло требованиям, предъявляемым к методике.

Проведение ПЦР. Смесь реагентов для проведения одной реакции в объеме 25 мкл составляли следующим образом: 2×ПЦР-буфер DreamTaq PCR («Thermo Scientific», США) — 12,5 мкл, смесь праймеров HBG + Mt (100 пкмоль/мкл р-р) — 0,26 мкл, ДНК-полимераза Pfu — 0,5 мкл, образец ДНК (20 нг/мкл) — 1 мкл. Конечный объем доводили водой до 25 мкл. При использовании Taq ДНК-полимеразы в качестве фермента для проведения амплификации электрофоретические спектры всех продуктов молекулярного клонирования характеризуются двумя и более пиками, что было связано с наличием «n + 1» форм ампликонов, образующихся при синтезе нуклеотидных цепей с помощью Taq-полимеразы, что является особенностью полимеразы данного типа: отсутствие корректирующей активности.

С целью элиминации артефактных ПЦР-фрагментов в смесь добавляли ДНК-полимеразу Pfu, тем самым повышая эффективность количественной оценки соотношения уровня амплификации локусов мтДНК и яДНК (рисунок 1).

Для проведения ПЦР более 1 образца готовили общий раствор (Master-mix), в который входили все компоненты смеси в количестве, соответствующем числу образцов, кроме образца ДНК. Образец вносили индивидуально в каждую пробирку, содержащую аликвотированный (на 1 анализ) Master-mix.

Программа амплификации была следующей: 1-й этап (1 цикл). Денатурация. t = 3 мин, T = 95 °C. 2-й этап (35 циклов). Денатурация. t = 15 с, T = 95 °C. Отжиг t = 20 с, T = 60 °C. Элонгация t = 20 с, T = 72 °C. Структура праймеров для выявления ядерной (HBG) и митохондриальной (MT-TL1) ДНК приведена в таблице 1.

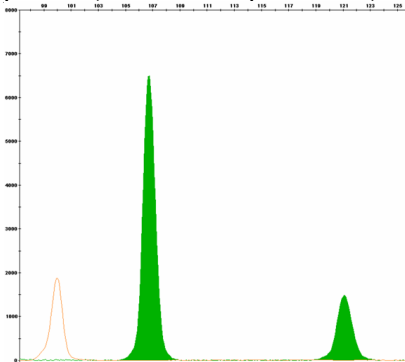


Рисунок 1 — Ампликоны образца, синтезированные с добавлением Pfu ДНК-полимеразы

Таблица 1 — Структура праймеров

Название локуса	Название праймера	Нуклеотидная последовательность
MT-TL1	MtF3212	(R6G*)CACCCAAGAACAGGGTTTGT
	MtR3319	TGGCCATGGGTATGTTGTTA
HBG	hbgF	(R6G*)GCTTCTGACACAACACTGTGTTCACTAGC
	hbgR	CACCAACTTCATCCACGTTCAACC

*R6G — Rhodamine 6G — флуороновый краситель

Электрофоретический анализ. Предварительное электрофоретическое разделение продуктов полимеразной цепной реакции проводили в агарозном геле (2,0 %) при стандартных условиях.

В зависимости от интенсивности окрашивания (рисунок 2) меченые ампликоны растворяли в бидистиллированной воде (в соотношениях 1:10; 1:30; 1:60; 1:90; 1:120; 1:300), а затем из полученного раствора брали 1 мкл смеси и растворяли в 18,7 мкл формамида с 0,3 мкл маркера молекулярного веса GS500Liz

(«Applied Biosystems», США). Для анализа более 1 образца готовили общий раствор, в который входили все компоненты смеси в количестве, соответствующем числу образцов. Образец вносили индивидуально в каждую пробирку, содержащую аликвотированный (на 1 анализ) раствор, и денатурировали на водяной бане (T = 95 °C) в течение 5 мин. Затем образцы резко охлаждали и хранили при -20 °C для последующего электрофоретического фракционирования.

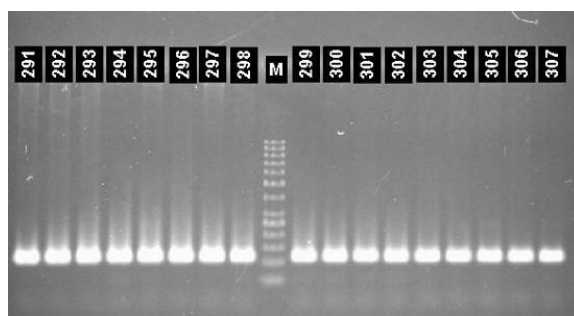


Рисунок 2 — Электрофореграмма ампликонов, меченых красителем R6G

Электрофоретический анализ и детекцию меченых продуктов проводили в генетическом анализаторе ABI Prism 310 Genetic Analyzer («Applied Biosystems», США) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Объем внесенного образца составил 20 мкл. Для исследования был использован 4 % денатурирующий гель POP-4TM. В ходе анализа был выбран модуль анализа GS POP4 (1 ml) G5 для 47 см (50 мкм) капилляра. Анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета «GeneMapper», 4.0 («Applied Biosystems», США). Корреляционный анализ полученных данных проводился с использованием программного пакета «Statistica», 6.0.

Результаты и их обсуждение

В ходе анализа качественных и количественных характеристик ампликонов локусов MT-TL1 (Mt) и HBG (ядНК) рассчитывали отношения уровней флуоресценции проб данных локусов. Следует отметить, что каждый амплифицированный

локус был представлен одним пиком (рисунок 1), что позволяет проводить достоверную диагностику как кинетических характеристик ампликонов, так и уровня мутаций, приводящих к мононуклеотидным делециям в изучаемых локусах.

С целью графического отображения отношения количественной характеристики ампликонов локусов MT-TL1 (Mt) и HBG (ядНК) к календарному возрасту пациентов построена точечная диаграмма (рисунок 3). Как видно на графике, массив данных имеет обратную закономерность: с увеличением календарного возраста происходит уменьшение мтДНК, что соответствует литературным данным о повреждении мтДНК с возрастом [2].

Значительное отклонение ряда образцов от всего массива может быть связано с индивидуальными особенностями пациентов или особенностями препаратов ДНК и, в частности, с пролиферативной активностью ткани.

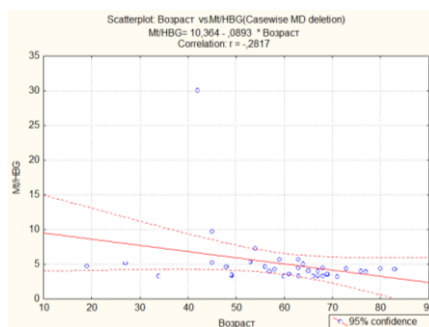


Рисунок 3 — Анализ соотношения количества мтДНК и яДНК в зависимости от календарного возраста

Заключение

Таким образом, для определения биологического возраста возможно использование количественной оценки содержания мтДНК в клетках.

Выводы

1. Сформирован набор праймеров для фрагментного анализа по 2 локусам: МТ-ТЛ1 и НВГ, позволяющих проводить оценку содержания мтДНК в клетках как маркера старения.

2. Оптимизированы и унифицированы методические подходы в количественной оценке локусов мтДНК в образцах тканей с различным биологическим возрастом.

3. Выявлена определенная тенденция (-0,28) изменения содержания мтДНК в зависимости

от календарного возраста: с его увеличением происходит уменьшение количества мтДНК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Игамбердиев, А. У.* // Сорос. образоват. журн. № 1. — 2000. — С. 32–36.
2. *Мазунин, И. О.* Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия / И. О. Мазунин, Н. В. Володько // Природа № 10. — 2010. — С. 3–14.
3. *Кишкун, А. А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции / А. А. Кишкун. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 976 с.
4. *Murphy, M. P.* How mitochondria produce reactive oxygen species / M. P. Murphy // Biochem. J. — 2009. — Vol. 417 (1). — P. 1–13.
5. *Трубицын, А. Г.* Модифицированный вариант митохондриальной теории старения / А. Г. Трубицын // Успехи геронтологии. — 2006. — Вып. 18. — С. 21–28.

Поступила 07.05.2015

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616.831-005.1-036.11-036.22 (476.2)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ Г. ГОМЕЛЯ И ГОМЕЛЬСКОГО РАЙОНА

О. А. Иванцов

Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ

Проведен анализ эпидемиологических особенностей когорты пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, проживающих в г. Гомеле и Гомельском районе. Показано абсолютное преобладание пациентов с инфарктом мозга. Выявлен значимый перевес мужчин в нозологических подгруппах инфаркта мозга и внутримозгового кровоизлияния, установлены возрастные особенности пиков заболеваемости и гендерных различий пациентов с инсультом.

Ключевые слова: инсульт, эпидемиология, заболеваемость, смертность.

THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION IN POPULATION OF THE CITY OF GOMEL AND GOMEL REGION

O. A. Ivantsov

Gomel Regional Hospital for Disabled Great Patriotic War Veterans

The epidemiological features of a cohort of patients with acute disorders of cerebral circulation living in Gomel and Gomel region have been analyzed. The absolute prevalence of patients with ischemic stroke has been shown. It has been revealed that men significantly prevailed in nosological subgroups of stroke and intracerebral hemorrhage. The age features of peaks of incidence rate and gender distinctions of patients with stroke have been ascertained.

Key words: stroke, epidemiology, incidence rate, mortality.

Введение

Проблема цереброваскулярных заболеваний имеет большое медико-социальное значение, актуальность которого возрастает с каждым годом. Второе место среди причин смерти, огромные экономические затраты и значительные трудовые потери, связанные с выходом на инвалидность, определяют научно-практическую и социально-экономическую значимость проблемы.

Первичная заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в разных странах мира колеблется от 2,6 до 7,43 случаев на 1000 жителей и составляет до 15 млн. случаев в год. Из них ежегодно умирают 5 млн. человек (чел.) [1, 2]. Треть всех пациентов, перенесших инсульт, является лицами трудоспособного возраста [3, 4], а доля лиц молодого возраста равна 11–15 % и достигает 6,7–17,1 случая на 100 тыс. населения в год [5]. Снижение возраста пациентов с инфарктом мозга (ИМ) происходит повсеместно как в странах ближнего, так и дальнего зарубежья [6, 7]. При этом первичная инвалидность после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения насчитывает 34 случая на 100 тыс. населения [8]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, число пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в мире будет прогрессивно увеличиваться и к 2030 г. возрастет до 7 млн первичных случаев заболевания в год.

В Республике Беларусь заболеваемость инсультом в течение последних лет колеблется в районе 296 случаев на 100 тыс. населения [9], а по данным эпидемиологических исследований удельный вес случаев инсульта у лиц трудоспособного возраста достигает 23,7 % [10].

Традиционно наиболее опасным для мужчин считается возраст от 60 до 69 лет (частота инсультов — 21,9 на 1000) и от 50 до 59 лет (частота инсультов — 16,5 на 1000); для женщин — возраст 80 лет и старше (частота инсультов — 56,0 на 1000) [11]. Это обусловлено гендерными различиями гормонального статуса, которые влияют на реализацию факторов риска развития инсультов, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, кардиогенная патология и другие.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, выделяют 5 типов инсульта: субарахноидальное кровоизлияние — I 60, внутримозговое кровоизлияние — I 61, другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние — I 62, инфаркт мозга (ИМ) — I 63, инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт — I 64. Однако в большинстве эпидемиологических исследований субдуральные кровоизлияния не учитывают при расчете показателей вследствие

их редкой встречаемости и трудности дифференциальной диагностики травматических и нетравматических субдуральных гематом [2, 12].

При анализе результатов популяционных исследований, было установлено следующее усредненное распределение клинических форм мозгового инсульта в разных странах: инфаркт мозга — 74,3 %, внутримозговое кровоизлияние — 16,5 %, субарахноидальное кровоизлияние — 4,0 %, инсульт, не уточненного характера — 5,2 % [2].

Цель исследования

Изучить эпидемиологические особенности когорты пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, проживающих в г. Гомеле и Гомельском районе.

Материалы и методы

Клинико-эпидемиологическим методом проведено изучение возрастной и гендерной структуры когорты пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, проживающих в г. Гомеле и Гомельском районе и пролеченных в 1-м неврологическом отделении Гомельского областного клинического госпиталя ИОВ в 2009–2013 гг.

Диагноз «Острое нарушение мозгового кровообращения» устанавливался неврологами стационара на основании анамнеза, клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также люмбальной пункции. Подавляющему большинству пациентов (около 90 %) была проведена нейровизуализационная диагностика (компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга).

Информация о пациентах заносилась в базу данных, после чего осуществлялась ее статистическая обработка методами описательной и непараметрической статистики с помощью программ Microsoft Excel и «Statistica», 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

В течение 5 лет в инсультном отделении Гомельского областного клинического госпиталя ИОВ было пролечено 8877 чел. с ОНМК, из них 4899 мужчин (55,2 %), 3978 женщин (44,8 %), $p < 0,005$. Средний возраст возникновения ОНМК равнялся $65,0 \pm 11,2$ (M \pm σ) года, у мужчин — $61,9 \pm 10,1$ (M \pm σ) года, у женщин — $68,8 \pm 10,2$ (M \pm σ) года.

Полученные данные по некоторым аспектам отличались от результатов Гродненского инсультного регистра (2724 наблюдения), согласно которому число случаев ОНМК у мужчин и женщин в указанной популяции было примерно одинаковым (49,5 и 50,5 % соответственно), однако средний возраст лиц мужского пола ($63,2 \pm 11,0$) был также на 5,7 года меньше, чем средний возраст пациентов женского пола ($68,9 \pm 10,7$) [12].

В 2009 г. число пациентов составило 1770 чел., в 2010 г. — 1778 чел., в 2011 г. — 1610 чел., в 2012 г. — 1874 чел., в 2013 г. — 1845 чел. и показало некоторое увеличение количества лиц с ОНМК в течение 5 лет со значимым спадом заболеваемости в 2011 г. по сравнению с другими годами (χ^2 , $p < 0,05$).

Так как количество пациентов с нетравматическим субдуральным кровоизлиянием и неточненным инсультом составило по 8 чел. из

каждой группы за 5 лет, что объясняется высоким процентом нейровизуализации в стационаре, анализ заболеваемости проводился в рамках ведущих клинических нозологических форм, таких как инфаркт мозга, внутримозговое кровоизлияние и субарахноидальное кровоизлияние.

Нами был проведен анализ 5-летней структуры заболеваемости по этим группам, данные которого представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Соотношение нозологических форм ОНМК за 2009–2013 гг.

Нозологическая форма	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)
Инфаркт мозга	1519 (85,8)	1531 (86,1)	1412 (87,7)	1609 (85,9)	1576 (85,4)
Внутримозговое кровоизлияние	229 (12,9)	227 (12,8)	179 (11,1)	238 (12,7)	239 (12,9)
Субарахноидальное кровоизлияние	22 (1,2)	20 (1,1)	19 (1,2)	27 (1,4)	30 (1,6)
Итого	1770	1778	1610	1874	1845

Было установлено, что в структуре ОНМК преобладали лица с ишемическим повреждением головного мозга, их доля в течение 5 лет колебалась от 85,4 до 87,7 %. На втором месте по частоте находилась когорта пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (11,1–12,9 %). Доля лиц с субарахноидальным кровоизлиянием составила от 1,1 до 1,6 %.

Полученные результаты в целом соответствуют результатам мировых эпидемиологических исследований, в которых также показано преобладание числа инфарктов мозга в популяции [2]. Согласно данным Гродненского инсультного регистра, в 76,6 % случаев был диагностирован инфаркт мозга, в 13,1 % — внутримозговое кровоизлияние, в 2,4 % — суба-

рахноидальное кровоизлияние, в 0,1 % было определено нетравматическое субдуральное кровоизлияние, а в 7,8 % — характер инсульта не был установлен, что объясняется включением в регистр пациентов амбулаторного звена, которые не проходили стационарного лечения и обследования [12].

Гендерная структура 5-летней заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения представлена на рисунке 1.

Как видно на рисунке, в течение 4 из 5 лет выявлено значимое преобладание доли мужчин среди пациентов с ОНМК. При этом пик заболеваемости инсультом у мужчин приходился на 2012 г., а максимальное число лиц женского пола с ОНМК наблюдалось в 2010 г.

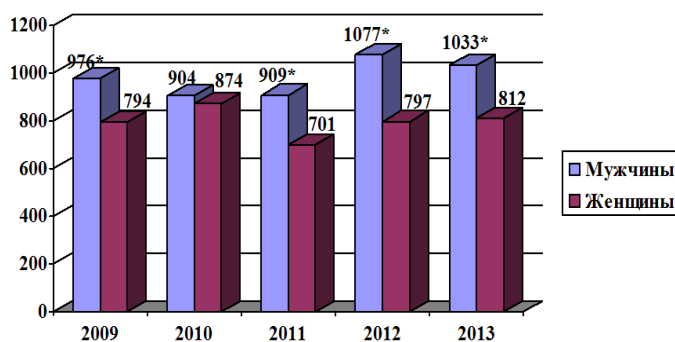


Рисунок 1 — Гендерная структура пациентов с ОНМК

Примечание. * Значимое отличие числа мужчин и женщин (χ^2 , $p < 0,05$)

В связи с выявленными особенностями при разных видах нарушений мозгового кровообращения был проведен анализ гендерных соотношений при разных видах нарушений мозгового кровообращения (таблица 2).

Таблица 2 — Гендерные соотношения по нозологическим формам ОНМК за 2009–2013 гг.

Годы	Пол	Инфаркт мозга	Внутримозговое кровоизлияние	Субарахноидальное кровоизлияние	Итого
2009	Мужчины	825*	135*	16	976*
	Женщины	694	94	6	794

2010	Мужчины	763	128	13	904
	Женщины	768	99	7	874
2011	Мужчины	789*	110*	10	909*
	Женщины	623	69	9	701
2012	Мужчины	925*	137	15	1077*
	Женщины	682	101	12	797
2013	Мужчины	862*	156*	15	1033*
	Женщины	714	83	15	812

* Значимое отличие числа мужчин и женщин (χ^2 , $p < 0,05$)

Как видно из данных таблицы 2, доля мужчин и женщин была различной в нозологических подгруппах инфаркта мозга и внутримозгового кровоизлияния. При субарахноидальном кровоизлиянии гендерных различий групп не установлено.

Среди пациентов с инфарктом мозга преобладали лица мужского пола в 2009, 2011, 2012 и 2013 гг., в когорте внутримозговых кровоизлияний также наблюдался значимый перевес мужчин в 2009, 2011 и 2013 гг.

Учитывая полученную разницу, представляло интерес изучение возрастной структуры групп мужчин и женщин при ОНМК (рисунок 2).

На рисунке видно, что гендерная структура пациентов с ОНМК в различных возрастных группах значительно различалась. В группе 31–70-летних среди пациентов с нарушением мозгового кровообращения доля мужчин была достоверно больше. Пик заболеваемости лиц мужского пола приходился на возраст 51–60 лет и составлял 1689 чел., а в возрасте 61–

70 лет их было 1232 чел. В группе лиц женского пола наблюдалась совершенно иная динамика: максимальное число женщин с инсультом было в возрастных группах 71–80 лет (1193 чел.) и старше 80 лет — 945 чел. Обращает на себя внимание интересная особенность: преобладание пациентов женского пола с ОНМК в возрасте до 30 лет.

Полученные результаты согласуются с данными наших Гродненских коллег, в исследовании которых максимальное абсолютное количество случаев ОНМК отмечалось в возрастной группе 70–74 лет у обоих полов и у женщин и в группе 60–64 лет — у мужчин. Число инсультов у мужчин трудоспособного возраста в три раза превышало соответствующий показатель у женщин [12].

Выявленные изменения обусловили необходимость анализа возрастной и гендерной структуры различных нозологических групп пациентов с ОНМК (таблица 3).

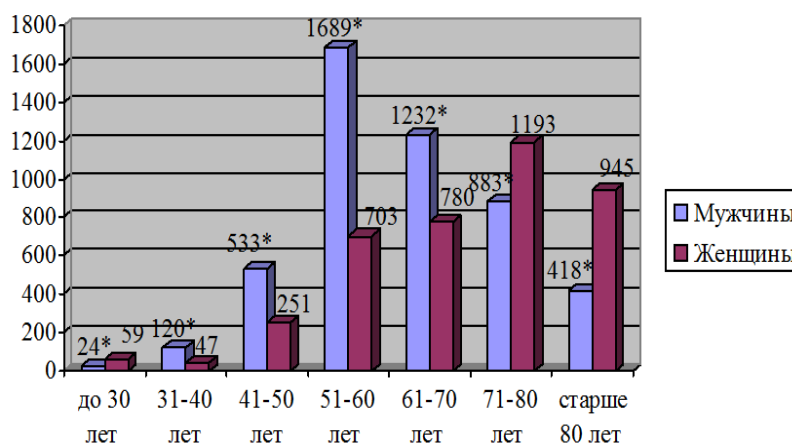


Рисунок 2 — Гендерные соотношения пациентов с ОНМК в разных возрастных группах

Примечание. * Значимое отличие числа мужчин и женщин (χ^2 , $p < 0,05$)

Таблица 3 — Возрастная и гендерная структура в различных нозологических группах ОНМК

Возраст, лет	Инфаркт мозга		Внутримозговое кровоизлияние		Субарахноидальное кровоизлияние	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
До 30	18	43*	6	14	-	2
31–40	78*	32	34*	9	8	6
41–50	419*	203	97*	37	17	11
51–60	1402*	569	261*	127	26*	7
61–70	1066*	671	159*	101	6	9

71–80	800	1079*	77	104	6	10
Старше 80	381	886*	31	55*	6	4
Итого	4164*	3483	665*	447	69	49

* Значимое отличие числа мужчин и женщин (χ^2 , $p < 0,05$)

Как видно из данных таблицы 3, в группе пациентов с инфарктом мозга во всех возрастных подгруппах установлено отличие между долей мужчин и женщин. Среди пациентов 31–70 лет преобладали мужчины. В возрасте до 30 лет и старше 71 года соотношение изменялось в сторону увеличения доли женщин. Полученные результаты повторяют описанную ранее тенденцию гендерно-возрастной структуры всех ОНМК, что объясняется значимым преобладанием числа пациентов с инфарктом мозга среди всех инсультов.

Среди лиц с внутримозговым кровоизлиянием выявлены иные особенности гендерно-возрастной структуры. Так, в возрастных группах 31–70 лет наблюдалось значимое преобладание лиц мужского пола, а среди пациентов старше 80 лет — женского.

При субарахноидальном кровоизлиянии установлен пик заболеваемости у мужчин в возрасте 51–60 лет.

Проведен анализ структуры причин смерти от ОНМК в стационаре за указанный период по годам, что отражено в таблице 4.

Таблица 4 — Смертность в стационаре в различных нозологических группах ОНМК

Годы	Смертность по стационару (абс. число/%)		Итого
	инфаркт мозга	внутримозговое кровоизлияние	
2009	121 (69,9 %)	52 (30,1 %)	173
2010	109 (65,7 %)	57 (34,3 %)	166
2011	154 (76,6 %)	47 (23,4 %)	201
2012	162 (70,7 %)	67 (29,3 %)	229
2013	154 (74,0 %)	54 (26,0 %)	208

Как показано в таблице 4, смертность от инфаркта мозга превосходила таковую от внутримозгового кровоизлияния и колебалась на уровне 65–77 %, что отражает преобладание лиц с ишемическим повреждением головного мозга в структуре ОНМК и согласуется с мировыми показателями.

Заключение

Таким образом, по данным анализа структуры 5-летней заболеваемости и смертности от ОНМК среди населения г. Гомеля и Гомельского района установлены гендерно-возрастные особенности инсульта в данной популяции. Показано абсолютное преобладание среди пациентов с инсультом лиц, перенесших ишемическое повреждение головного мозга. Также выявлен значимый перевес мужчин в нозологических подгруппах инфаркта мозга и внутримозгового кровоизлияния, установлены возрастные особенности пиков заболеваемости и гендерных различий пациентов с ОНМК. В структуре лиц, умерших от ОНМК, преобладают пациенты с инфарктом головного мозга.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
2. Кулеш, С. Д. Эпидемиология инсульта в различных регионах мира / С. Д. Кулеш, С. А. Лихачев // Здоровоохранение. — 2007. — № 12. — С. 16–20.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 288 с.
4. Очерки ангионеврологии / под ред. З. А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005. — 368 с.
5. Дзяк, Л. А. Инсульт у молодых пациентов / Л. А. Дзяк, Е. С. Цуркаленко // Здоров'я України. — 2009. — № 5/1. — С. 12–15.
6. Гафуров, Б. Г. Инсульт в молодом возрасте / Б. Г. Гафуров, Ш. Х. Арифджанов // Журн. неврологии. — 2007. — № 3. — С. 4–10.
7. Banet, G. A. Stroke in young adults: a retrospective analysis / G. A. Banet // J. Vasc. Nurs. — 1994. — Vol. 12, № 4. — P. 101–105.
8. Семак, А. Е. Проблема мозговых инсультов и пути ее решения / А. Е. Семак, Ю. С. Карнацевич, А. В. Борисов // Мед. новости. — 2002. — № 1. — С. 3–7.
9. Диагностика и лечение инсульта: рекомендации / С. А. Лихачев [и др.]. — Минск: РНПЦ неврологии и нейрохирургии, 2008. — 70 с.
10. Эпидемиология мозгового инсульта: результаты популяционного регистра Гродно. Сообщение I / С. Д. Кулеш [и др.] // Здоровоохранение. — 2009. — № 1. — С. 31–35.
11. Ковальчук, В. В. Инсульт: эпидемиология, факторы риска и организация медицинской помощи / В. В. Ковальчук, А. А. Скоромец // Неврологический журнал. — 2006. — № 6. — С. 46–50.
12. Кулеш, С. Д. Мозговой инсульт: комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности: монография / С. Д. Кулеш. — Гродно: ГрМУ, 2012. — 204 с.

Поступила 29.04.2015

УДК 316+616.98:578.828

ВРЕМЕННАЯ НЕТРУДОСПОСОБНОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Ю. Б. Запорованный

Гомельская областная медико-реабилитационная экспертная комиссия

В статье представлены результаты исследования структуры временной нетрудоспособности (ВН), связанной с ВИЧ-инфекцией в инфекционном стационаре и поликлиниках г. Гомеля. Анализ показал, что ее особенностями является молодой возраст пациентов и латентный характер: большинству пациентов с данной патологией, проходивших стационарное лечение, а также всем пациентам, находившимся на диспансерном наблюдении с диагнозом: «ВИЧ-инфекция» в поликлинических учреждениях г. Гомеля, листок нетрудоспособности по данному заболеванию не выдавался. Предложены критерии и оптимально минимальные сроки ВН при данной патологии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, временная нетрудоспособность, медико-социальная экспертиза, пациент.

HIV-ASSOCIATED TEMPORARY DISABILITY

Yu. B. Zaporovanny

Gomel Regional Medical Rehabilitation Expert Commission

This article presents the results of the study of the structure of HIV-associated temporary disability (TD) in the infectious diseases in-patient hospital and out-patient clinics of the city of Gomel. The study revealed that that HIV features were the young age of the patients and its latent character in the majority of the patients with this pathology undergoing in-patient treatment and in all the HIV positive patients under regular medical supervision in out-patient clinics. The patients were not given sick leaves. The criteria and optimal minimum terms of TD in this pathology have been proposed.

Key words: HIV-infection, temporary disability, medical and social expert examination, patient.

Введение

Последствия, вызванные развитием эпидемии ВИЧ, носят комплексный, многоуровневый характер, оказывая негативное влияние не только на демографические показатели и вызывая численное сокращение рабочей силы, но также приводят и к снижению ее качества, обусловленное ростом инвалидности и временной нетрудоспособности, тем самым создавая огромные издержки для всех отраслей экономики государств [1].

По состоянию на 1 января 2015 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 17 522 случая ВИЧ-инфекции, количество людей, живущих с ВИЧ — 13 527. Показатель заболеваемости составил 19,1 на 100 тыс. населения (за аналогичный период 2013 г. — 16,2). Темп прироста — 18,1 % [2, 3]. В Гомельской области заболеваемость ВИЧ-инфекцией самая высокая в республике и имеет выраженную тенденцию к росту. Так, на 1 января 2015 г. зарегистрировано 8 297 случаев ВИЧ-инфекции, из них проживают в настоящий момент 5 965 человек (показатель распространенности — 417 на 100 тыс. населения). За 2014 г. в Гомельской области выявлено 730 случаев ВИЧ-инфекции (51,07 на 100 тыс.); за 2013 г. выявлено 657 случаев (45,9 на 100 тыс.), прирост заболеваемости за 2014 г. — 11,3 % [4].

Вследствие развития эпидемического процесса на территории Республики Беларусь экономика и социальная сфера государства испыты-

вают возрастающее негативное влияние медико-социальных последствий, связанных с ВИЧ-инфекцией: рост ВН и инвалидности.

Цель работы

Изучить уровень и структуру ВН, связанной с ВИЧ-инфекцией, в Гомельской области.

Материалы и методы

Исследование уровня ВН пациентов с ВИЧ-инфекцией на стационарном этапе проводилось на основании ретроспективного анализа медицинских карт стационарных пациентов (форма 003/у-07) учреждения «Гомельская областная клиническая инфекционная больница» в период с 01.01.2010 по 01.01.2013 гг. (567 случаев госпитализации, из них повторной — 248 случаев, всего было госпитализировано 319 человек). Для исследования трудопотерь на амбулаторном этапе лечения проведен ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторных больных (форма 025/у-07), находившихся на диспансерном наблюдении с диагнозом: «ВИЧ-инфекция» в поликлинических учреждениях г. Гомеля в период с 2010 по 2012 гг. (150 пациентов).

Математическая и статистическая группировка материала осуществлялась с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel, программы персонифицированного учета инвалидов АИС ИН (автоматизированной персонифицированной ин-

формационной системы по проблемам инвалидности населения Республики Беларусь).

Результаты и обсуждение

Из 567 проанализированных случаев госпитализации у 319 человек (248 случаев) имела место повторная госпитализация. Все пациенты были трудоспособного возраста.

В процессе исследования выяснено, что большинство случаев госпитализации приходилось на мужчин — 290 (51,1 %), на женщин — 277 (48,9 %) случаев. Из числа пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении с диагнозом: «ВИЧ-инфекция» в поликлинических учреждениях г. Гомеля, мужчин было 64 (42,7 %), женщин — 86 (57,3 %).

Несмотря на то, что все пациенты стационара находились в трудоспособном возрасте, ЛН выдавался лишь в 242 (42,7 %) случаях госпитализаций. На амбулаторном этапе лечения ЛН выдавался 36 (24,0 %) пациентам, но по кодам МКБ-10 не относящимся к ВИЧ (таблица 1).

Учитывая полученные данные об отсутствии выдачи ЛН в поликлиниках г. Гомеля по ВИЧ-инфекции (коды МКБ-10 В20-В23), выборочно проверены книги регистрации листков нетрудоспособности (форма № 036/у) в поликлинике учреждения здравоохранения «Светлогорская центральная районная больница» (всего 15 книг за 2013 г.). Случаев выдачи ЛН по вышеуказанным кодам не выявлено.

Таблица 1 — Количество выданных листков временной нетрудоспособности

Лист ВН	Стационар				Поликлиника	
	абс. (случ. госпитал.)	%	абс. (человек)*	%	абс. (человек)	%
Выдавался	242	42,7	142	44,5	36	24,0
Не выдавался	325	57,3	177	55,5	114	76,0
Всего	567	—	319	—	150	—

* Информация посчитана на дату первой госпитализации пациента

Одной из основных причин такой ситуации является отсутствие четких критериев и оптимально минимальных сроков временной нетрудоспособности при этой патологии. Кроме того, значительная часть (48,3 % проходивших стационарное и 64 % — амбулаторное лечение) пациентов с ВИЧ не работает, и соответственно, в ЛН не нуждается.

Проведенный анализ структуры ВН ВИЧ-инфицированных пациентов в поликлиниках показал, что более половины (21 случай — 51,2 %) связана с кодом J06 — острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации, при средней длительности ЛН 9,7 дня; J15 — бактериальная пневмония, неклассифицированная в других рубриках — 2 случая (4,9 %); G54 — поражения нервных корешков и сплетений — 2 случая (4,9 %); I11 — гипертензивная болезнь сердца — 1 случай (2,4 %); I83 — варикозное расширение вен нижних конечностей — 2 случая (4,9 %); N11 — хронический тубулоинтерстициальный нефрит — 1 случай (2,4 %); A15.3 — туберкулез легких, подтвержденный неуточненными методами — 1 случай (2,4 %); патология кишечника (K52; K59) — 4 случая (9,7 %); M42 — остеохондроз позвоночника — 2 случая (4,9 %); O03 — самопроизвольный аборт — 1 случай (2,4 %); S84 — периферические и кожные Т-клеточные лимфомы — 1 случай (2,4 %); травмы (S62, S20, S40) — 3 случая (7,2 %).

Полученные данные позволяют предположить «дифференцированный» подход к опре-

делению причин ВН ВИЧ-инфицированным больным на стационарном и амбулаторном этапах. Так, случаи ВН при таких СПИД-индикаторных заболеваниях, как туберкулез легких, кожные лимфомы у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии С3 в поликлинике закодированы А15.3 и С84 соответственно, тогда как в стационаре такие случаи шифруются по кодам, связанным с ВИЧ-инфекцией.

Наибольшая длительность ВН на амбулаторном этапе у этих больных регистрировалась при кожной Т-клеточной лимфоме — 82,0 дня, туберкулезе легких — 81,0 дня, поражении нервных корешков и сплетений — 55,5 дня.

Одновременно нами была изучена длительность ВН пациентов с ВИЧ с выдачей ЛН на различных этапах лечения. Установлено, что наиболее часто встречалась длительность ВН 1–10 дней — 59,1 % случаев стационарного и 58,5 % случаев амбулаторного лечения, до 20 дней — 31,0 и 17,1 % соответственно.

С целью изучения клинко-трудового прогноза у пациентов с данной патологией нами рассмотрены сроки от момента определения инфицирования (постановка на диспансерный учет) до определения ему временной нетрудоспособности. Было проанализировано число случаев госпитализации ВИЧ-инфицированных в 2013 г. и число случаев посещений в 2013 г. амбулаторно-поликлинических учреждений пациентов с данной патологией в зависимости от длительности заболевания. Установлено, что наиболее часто — в 58 (10,2 %) случаях были госпитализированы лица, страдающие данной патологией 17 лет, в 51

(9,0 %) случае — 15 лет. Случаев госпитализации пациентов, страдающих всего 1 год, было 17 (3,0 %), 2 года — 27 (4,8 %). В среднем период от начала инфицирования до терминальной стадии ВИЧ-инфекция длится 7–10 лет. Вышеуказанные сроки укладывается в этот временной промежуток и обусловлены особенностями течения патогенетического процесса при данном заболевании [5]. Из 150 пациентов, состоящих на диспансерном учете в поликлиниках с этой патологией, наиболее часто обращались болеющие 2 года — 45 (30,0 %) человек и 3 года — 20 (13,33 %) человек. Наиболее редко — по 1 (0,67 %) человеку обращались пациенты, страдающие ВИЧ-инфекцией на протяжении 14, 17, 24 лет. По 2 человека — пациенты, болеющие 1, 15, 21 год. Какой-либо закономерности, в частоте обращений выявить не удалось, так как эти пациенты достаточно неорганизованный контингент в плане лечения и социально-бытового пребывания в коллективе, семье, обществе.

Средняя продолжительность времени от постановки на диспансерный учет до определения больному временной нетрудоспособности при госпитализации составила 9 лет.

Проведенный анализ нозологической структуры ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся на стационарном лечении, показал, что как основное заболевание по кодам В20-В23 (болезнь, вызванная ВИЧ) в медицинских картах стационарных больных было указано в 340 (60,0 %), В18 (хронический вирусный гепатит) — в 89 (15,7 %) случаях, К73.9 и К74 (болезни печени) — в 38 (6,7 %) случаях, А16-

А19 (туберкулез) — в 13 (2,3 %). Таким образом, значительная часть — 227 (40,0 %) случаев госпитализаций, и соответственно, случаев ВН — 102 (42,1 %), находящихся в прямой причинно-следственной связи с ВИЧ-инфекцией (туберкулезные и нетуберкулезные инфекции органов дыхания, проявления герпетической инфекции у этих пациентов), кодируется по другим, не связанным с ВИЧ рубрикам МКБ-10.

ВН, связанная с ВИЧ, в инфекционном стационаре в основном была представлена следующими трехзначными рубриками МКБ-10: В20 — 14,7 % (47 человек), В22 — 12,2 % (39 человек), В23 — 2,8 % (9 человек). Средняя длительность нахождения в стационаре по ЛН (при ВН, связанной с ВИЧ) — 12,2 дня (таблица 2).

Установлено, что ВН у этих пациентов в основном (75,7 % выданных в стационаре ЛН) связана с лечением следующих проявлений ВИЧ-инфекции: В20.4 — болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза — 36,4 % случаев выдачи ЛН, средняя длительность ЛН — 9,04 дня и В22.7 — болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках — 39,3 % случаев выдачи ЛН, средняя длительность ЛН — 11,7 дня.

Одной из основных причин госпитализации, и соответственно, ВН являлось первичное назначение антиретровирусной терапии — в 88 случаях (15,8 %) или ее смена — в 45 случаях (8,1 %).

По результатам проведенного лечения приступить к труду (согласно записи в ЛН) было рекомендовано в 215 (88,8 %) случаях, лечение продлено в 27 (11,2%) случаях.

Таблица 2 — Анализ ВН в стационаре по кодам (В20-В23) основного диагноза

Код МКБ	Всего случаев госпитализации		Длительность нахождения в стационаре (койко-дней)	Средняя длительность нахождения в стационаре	Всего случаев выдачи ЛН		Всего дней ВН		Средняя длительность нахождения в стационаре с выдачей ЛН
	абс.	%			абс.	%	абс.	%	
В20.1	2	0,6	23	11,5	1	0,7	5	0,3	5
В20.2	1	0,3	31	31	1	0,7	31	2,1	31
В20.3	1	0,3	12	12	1	0,7	12	0,8	12
В20.4	132	38,8	1180	8,94	51	36,4	461	30,7	9,04
В20.6	1	0,3	5	5	0	0,0	0	0,0	0
В20.7	41	12,1	436	10,6	20	14,3	226	15,0	11,3
В21.2	1	0,3	17	17	0	0,0	0	0,0	0
В22.7	139	40,9	1781	12,8	55	39,3	645	42,9	11,7
В23.1	15	4,4	109	7,27	6	4,3	59	3,9	9,83
В23.2	1	0,3	1	1	0	0,0	0	0,0	0
В23.8	6	1,8	67	11,1	5	3,6	65	4,3	13
Всего	340	100,0	3662	11,7	140	100,0	1504	100,0	9,4

Вопросы диспансерного наблюдения, лечения ВИЧ-инфицированных в республике достаточно полно освещены в нормативных доку-

ментах и литературных источниках [6, 7, 8], однако подходы к медико-социальной экспертизе данной патологии пока не разработаны.

С учетом данных, полученных в процессе исследования, выделены два вида критериев временной нетрудоспособности у пациентов с ВИЧ-инфекцией:

1. Медицинские критерии:

- клиническая стадия заболевания;
- вид и степень нарушения функций пораженных органов и систем;
- вид и степень выраженности ограничений жизнедеятельности;
- медицинский прогноз (в том числе наличие и эффективность антиретровирусной терапии, профилактики осложнений, возможность медицинской реабилитации).

2. Социальные критерии:

- клиничко-трудовой прогноз;
- социально-бытовой статус.

Таким образом, ВН, обусловленная ВИЧ-инфекцией, имеет латентный характер: большинству пациентов с этой патологией листок нетрудоспособности по данному заболеванию не выдается либо выдается под кодом других заболеваний. Однако анализ трудопотерь, обусловленных ВИЧ, принятие правильного экспертного решения о своевременности направления на МРЭК в обязательном порядке долж-

но предусматривать анализ длительности ВН по ВИЧ-инфекции, ее причин, непрерывности и других факторов, которые должны лечь в основу экспертного решения.

Поэтому при оформлении ЛН пациентам с ВИЧ-инфекцией необходимо указывать диагноз по кодам МКБ-10, связанным с данной патологией не только в стационаре, но и в амбулаторно-поликлинических организациях. Вместе с тем во избежание ошибок, связанных с необоснованным использованием диагноза: «ВИЧ-инфекция», пациентам, которым выдается ЛН, данный диагноз в качестве причины временной нетрудоспособности должен быть установлен либо подтвержден врачом-инфекционистом.

При оформлении документов, удостоверяющих временную нетрудоспособность, необходимо обеспечить безусловное исполнение требований нормативных документов о конфиденциальности информации о ВИЧ-статусе пациента.

На основании анализа по длительности лечения в инфекционном стационаре нами разработаны ориентировочные (оптимально минимальные) сроки временной нетрудоспособности при ВИЧ-инфекции для стационарного этапа лечения (таблица 3).

Таблица 3 — Ориентировочные (оптимально минимальные) сроки временной нетрудоспособности при ВИЧ-инфекции для стационарного этапа лечения

Код МКБ-10	Номер строки по форме 4 нетрудоспособность (Минздрав)	Наименование заболевания	Особенность клинического течения, вида лечения и др.	Ориентировочные сроки ВН (в днях)	Примечание
B20	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней	Первичное установление диагноза; назначение антиретровирусной терапии (АРТ); коррекция АРТ	10–14 дней	
B20.0	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции			В соответствии с ориентировочными сроками лечения микобактериальной инфекции
B20.1	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлением других бактериальных инфекций		12–14 дней	
B20.2	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания	С проявлениями менингита	12–14 дней 20–24 дней	
B20.3	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлением других вирусных инфекций		10–12 дней	
B20.4	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза		8–10 дней	
B20.5	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлением других микозов		10–12 дней	
B20.6	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлением пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis carinii</i>	При тяжелом течении	12–14 дней 24–30 дней	
B20.7	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций		10–12 дней	
B20.8	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлением других инфекций и паразитарных болезней	С проявлениями криптококкового менингита	12–14 дней 28–30 дней	
B20.9	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неуточненных инфекций и па-	С проявлениями криптококкового менингита	12–14 дней 28–30 дней	

		разитарных болезней			
--	--	---------------------	--	--	--

Окончание таблицы 3

Код МКБ-10	Номер строки по форме 4 нетрудоспособность (Минздрав)	Наименование заболевания	Особенность клинического течения, вида лечения и др.	Ориентировочные сроки ВН (в днях)	Примечание
B21	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде злокачественных заболеваний			В соответствии с ориентировочными сроками лечения злокачественных новообразований
B22	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточненных болезней			
B22.0	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии	—	—	При СПИД-деменции це-лесообразно направление на МРЭК
B22.1	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмотита		18–20 дней	
B22.2	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома	Установление диагноза	12–14 дней 20–24 дня	
B22.7	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках		12–14 дней	
B23	04	Болезнь, вызванная ВИЧ проявляющаяся в виде других состояний		12–14 дней	
B23.0	04	Острый ВИЧ-инфекционный синдром		10–12 дней	
B23.1	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями (персистентной) генерализованной лимфаденопатии		8–10 дней	
B23.2	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлением гематологических и иммунологических нарушений, неклассифицированных в др. рубриках		14–18 дней	
B23.8	04	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний		10–14 дней	

Примечание. *ВН определяется с учетом выраженности общих и местных проявлений ВИЧ-инфекции, их локализации, выраженности нарушений, выполняемой работы, возможностей временного трудоустройства.

** На МРЭК направляется пациент категории В1-С3 (по классификации CDC) или стадии III–IV (по классификации ВОЗ), при умеренных и более выраженных нарушениях со стороны нервной, дыхательной, пищеварительной и др. систем организма.

Выводы

1. Все пациенты, участвовавшие в проводимом исследовании, находились в трудоспособном возрасте, а наибольшее их количество приходилось на возрастной период от 30 до 39 лет, то есть наиболее продуктивный с экономической точки зрения.

2. ВН, связанная с ВИЧ-инфекцией, имеет латентный характер: большинству (57,3 %) пациентов с данной патологией, проходивших стационарное лечение, а также всем пациентам, находившимся на диспансерном наблюдении с диагнозом ВИЧ-инфекция в поликлинических учреждениях г. Гомеля, листок нетрудоспособности по данному заболеванию не выдавался.

3. Основное количество (75,7 % выданных в стационаре ЛН) трудопотерь, вызванных лечением проявлений ВИЧ-инфекции в стационаре, было обусловлено такими проявлениями данной инфекции, как кандидоз (B20.4) — 36,4 % случаев и множественные болезни, классифицированные в других рубриках (B22.7) — 39,3 % случаев.

4. Одной из основных причин госпитализации и, соответственно, ВН являлось первичное назначение антиретровирусной терапии — в 88 случаях (15,8 %) или ее смена — в 45 случаях (8,1 %).

5. Значительная часть пациентов стационара с данной патологией — в 27 случаях (11,2 %) выписываются с незакрытым ЛН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. МОТ/СПИД Рабочий Документ № 1 Значение ВИЧ/СПИДа для рынка труда и занятости Франклин Лиск Женева, Международное бюро труда, 2002. — Режим доступа: http://www.nfz.ru/imu/File/mezhdunarodnyj-oryt/wp1_labourmarket_ru.pdf. — Дата доступа 10.03.2015.
2. Эпидситуация по ВИЧ в Республике Беларусь на 1 января 2014 года. Отдел профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». — Режим доступа: <http://www.aids.by/search/index.php?q=>. — Дата доступа 10.03.2015.
3. Эпидситуация по ВИЧ в Республике Беларусь на 1 января 2015 года. Отдел профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». — Режим доступа: <http://www.aids.by/search/index.php?q=>. — Дата доступа 10.03.2015.
4. Эпидситуация по ВИЧ в Гомельской области на 1 января 2015 года. Отдел профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». — Режим доступа: <http://www.svetlce.by/?p=3701>. — Дата доступа 10.03.2015.
5. Белозеров, Е. С. ВИЧ-инфекция / Е. С. Белозеров, Е. И. Змушко. — 2-е изд. — М., 2003. — С. 116–117.
6. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 октября 2009 г. № 109 «Об утверждении Инструкции о порядке организации оказания медицинской помощи лицам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека». — Режим доступа: [http://www.pravo.by/pdf/2009-289/2009-289\(sod\).pdf](http://www.pravo.by/pdf/2009-289/2009-289(sod).pdf). — Дата доступа 10.03.2015.
7. Оптимизация обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков. Инструкция по применению. Учреждение образования «Белорусский государственный университет». Учреждение здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска / И. А. Карпов [и др.]. — Утверждено 20.12.2012 г. Регистрационный номер 240–1212. — Минск, 2012.
8. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.02.2007 N 66 «Об утверждении клинических протоколов». — Режим доступа: <http://pravo.levonevsky.org/bazaby11/republic21/text794.htm> — Дата доступа 10.03.2015.

Поступила 30.03.2015

УДК: 616.15-006.446-07: 614.876

**РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КРОВИ
У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО
В РЕЗУЛЬТАТЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС***А. А. Чешик, И. В. Вейалкин, Э. А. Надыров***Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель**

Объект исследования — население, пострадавшее от аварии на ЧАЭС, относящееся к 1–4-й группам первичного учета. Было проведено исследование случаев злокачественных новообразований крови (МКБ10: C90-96) за период 1986–2012 гг. Рассчитаны и проанализированы показатели стандартизованного соотношения заболеваемости. Анализ показателей стандартизованного соотношения заболеваемости показал значимо высокий риск развития множественной миеломы и злокачественных плазмоклеточных новообразований, лимфолейкоза и миелолейкоза (у мужчин) в группе ликвидаторов. В ГПУ 4 отмечается достоверно высокий риск развития лимфолейкоза и миелолейкоза (у мужчин).

Ключевые слова: злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной тканей, радиация, пострадавшее население, стандартизованные соотношения заболеваемости.

**THE RISK FOR DEVELOPMENT OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES
IN DIFFERENT GROUPS OF THE POPULATION AFFECTED BY THE CHERNOBYL DISASTER***A. A. Cheshik, I. V. Veyalkin, E. A. Nadyrov***Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

The subject of study was the population affected by the Chernobyl accident, (1–4 groups of primary registration). We studied cases of hematologic malignancies (ICD-10: C90-96) for the period 1986–2012. The standardized ratios of their incidence were calculated and analyzed. The analysis of the indices of the incidence ratios revealed a significantly higher risk of development of multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms, lymphoid leukemia and myeloid leukemia (in men) in the group of the liquidators. The fourth group of primary registration had a significantly higher risk for development of lymphocytic leukemia and myeloid leukemia (in men).

Key words: hematopoietic and lymphoid malignancies, radiation, affected population, standardized incidence ratios.

Радиационный канцерогенез, то есть канцерогенез, обусловленный воздействием излучения — наиболее значимое ожидаемое последствие облучения человека в малых дозах. Канцерогенные эффекты относятся к группе стохастических эффектов, которые в отличие от детерминированных характеризуются следующими особенностями. Это так называемые

одноклеточные эффекты, первопричиной которых является нарушение генома с последующим переключением генетической программы одной единственной клетки органа-мишени. Проявление этих эффектов не имеет дозового порога, а по мере увеличения дозы излучения лишь увеличивается вероятность их реализации и времени проявления — это отда-

ленные эффекты. Так, например, радиогенные раки могут возникать через многие годы (десятилетия) после радиационного воздействия [1, 2]. Эти эффекты называют стохастическими («случайными») по двум причинам. Во-первых, они развиваются у относительно малого числа облученных людей, причем даже при больших дозах внешнего излучения. Во-вторых, невозможно заранее предсказать, у кого из подвергшихся облучению людей появится заболевание, например, радиогенный рак. Можно только пытаться оценить вероятность (риск) его появления. Отсутствие дозового порога для стохастических эффектов приводит к концепции оценки уровня риска их проявления, в отличие от значений пороговой дозы радиационного воздействия, характеризующей детерминированные эффекты [3].

Ранними формами проявления радиационного канцерогенеза являются лейкозы, которые начинают появляться уже через 2–3 года после острого облучения. Позднее (через 5–10 лет) развиваются солидные раки. Но если большинство лейкозов реализуется в течение 15–20 лет, то солидные опухоли могут возникать в течение последующей жизни, причем для злокачественных новообразований многих локализаций вероятность их развития с возрастом резко увеличивается [1, 2].

Известно, что у различных категорий пострадавшего вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС населения эффективные дозы колеблются от 20 до 100 мЗв [4]. В этой связи спустя почти 30 лет особый интерес представляют исследования динамики и структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями у различных категорий пострадавшего населения.

В Республике Беларусь причинно-следственная связь стохастических заболеваний с воздействием радиационного фактора устанавливается согласно Приложению 2 к Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 26.06.2009 г. № 73 «Перечень заболеваний, возникновение которых может быть связано с катастрофой на Чернобыльской АЭС, другими радиационными авариями» (Перечень). Нозологиями, включенными в Перечень являются острые лейкозы, хронические миелодиспластические синдромы и множественная миелома. К настоящему времени накоплено большое количество новой информации о случаях злокачественных новообразований у пострадавшего населения [5]. Следует отметить, что сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Республики Беларусь, относящегося к различным группам пострадавшего населения, находятся в Государственном регистре лиц, подвергшихся воздействию радиации

вследствие катастрофы на ЧАЭС, других радиационных аварий (Госрегистр). Многолетние исследования показали, что Госрегистр является надежным инструментом обеспечения долговременного автоматизированного персонального учета лиц, подвергшихся облучению в результате катастрофы на ЧАЭС, оценки состояния их здоровья, изучения структуры и динамики заболеваемости и ее исходов. Анализ данных Госрегистра позволяет экономически обоснованно выстраивать систему медицинских мероприятий для различных категорий пострадавшего населения.

Цель работы

Оценить риск развития данных заболеваний у различных категорий населения, пострадавшего в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС.

Материалы и методы

В работе были проанализированы данные Госрегистра. Изучена динамика количества случаев злокачественных новообразований крови (ЗНК) (МКБ10:С90-С96) в разрезе основных групп первичного учета (ГПУ 1–4) за период 1986–2012 гг. Сведения о пострадавшем населении представлены в разрезе групп первичного учета, которые определены «Инструкцией о порядке организации диспансерного обследования граждан, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС, других радиационных аварий», утвержденной Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.03.2010 г. № 28 «О порядке организации диспансерного обследования граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий, и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и структурного элемента нормативного правового акта»:

1-я ГПУ — участники ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС (99 693 человек).

2-я ГПУ — граждане, эвакуированные, отселенные, самостоятельно выехавшие с территории радиоактивного загрязнения из зоны эвакуации (отчуждения) в 1986 г. (13101 человек).

3-я ГПУ — граждане, постоянно (преимущественно) проживающие на территории радиоактивного загрязнения в зонах первоочередного и последующего отселения (139470 человек).

4-я ГПУ — дети (в последующем подростки и взрослые), родившиеся от граждан 1–3-й ГПУ, за исключением включенных в 3-ю ГПУ (28487 человек) [6].

Были рассчитаны стандартизованные по возрасту, календарному времени и месту проживания (городское/сельское население) соотношения заболеваемости (SIR) и 95 % доверительные интервалы к ним (95 % ДИ) [7]. Сравнение проводилось с популяционными уровнями заболеваемо-

сти в Республике Беларусь. Для оценки динамических показателей использовались данные темпов прироста на основе линейной модели регрессии. Оценка удельного веса проводилась по 95 % доверительному интервалу с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

За исследуемый период с 1986 по 2012 гг. в изучаемой когорте было установлено 722 ЗНК, из них наибольшее количество было отмечено у ликвидаторов — 454 ЗНК, в когорте эвакуированного в 1986 г. населения выявлено 28 случаев, среди лиц, проживающих в зонах первоочередного и последующего отселения — 213 случаев. В когорте родившихся от лиц ГПУ 1–3 (ГПУ 4) было всего 27 случаев. На рисунке 1 приведена динамика числа ежегодно устанавливаемых случаев ЗНК в разрезе изучаемых ГПУ. Как видно на рисунке, имеется выраженный рост числа ежегодно выявляемых случаев в когорте ликвидаторов — $1,03 \pm 0,16$ случая ($p < 0,0001$). В ГПУ 3 не выявлено тенденций к изменению числа ежегодно устанавливаемых случаев ЗНК ($0,05 \pm 0,07$ случая ($p = 0,5$)). В ГПУ 2 и ГПУ 4 отмечаются лишь единичные случаи ЗНК. В 2012 г. количество выявленных случаев ЗНК составило 26 — в ГПУ 1 и 7 — в ГПУ 3.

На рисунке 2 приведена структура заболеваемости ЗНК за весь период с 1986 по 2012 гг.

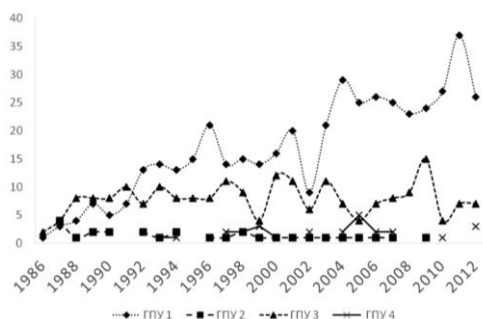


Рисунок 1 — Динамики числа ежегодно выявляемых ЗНК

Для проведения сравнения заболеваемости пострадавшего населения с популяцией Республики Беларусь были рассчитаны показатели стандартизованного соотношения заболеваемости по трем основным нозологиям, как наиболее значимым. В таблице 1 приведены стандартизованные соотношения заболеваемости множественной миеломой и злокачественными плазмоклеточными новообразованиями, лимфо- и миелолейкозами. Данные нозологические формы выбраны как наиболее значимые и внесенные в Перечень. Как следует из данных таблицы, несмотря на небольшое количество установленных случаев множественной миеломы (95 случаев во всех ГПУ), в ГПУ 1

Как видно на рисунке, основная доля в структуре заболеваемости ЗНК у пострадавшего населения (ГПУ 1–4) принадлежит лимфолейкозам (47,51 %; 95 % ДИ 43,81–51,22 %) и миелолейкозам (24,52 %; 95 % ДИ 21,42–27,82 %), множественная миелома и другие плазмоклеточные новообразования составляют 13,16 %; 95 % ДИ 10,78–15,84 %. Следует отметить, что в Республике Беларусь удельный вес данных локализаций в структуре ЗНК за исследуемый период соответствует таковому среди пострадавшего населения. Удельный вес лимфолейкозов в Беларуси составляет 47,42 %; 95% ДИ 46,86–47,98 %, миелолейкозов — 26,4 %; 95 % ДИ 25,91–26,89 %), множественной миеломы и других плазмоклеточных новообразований — 15,88 %; 95 % ДИ 15,48–16,29 %. Наименьший удельный вес в структуре заболеваемости ЗНК занимает моноцитарный лейкоз — 1,39 %; 95 % ДИ 0,6–2,5 % у пострадавшего населения и 0,8 %; 95% ДИ 0,76–0,97 %. Во всех случаях различия статистически не значимы.

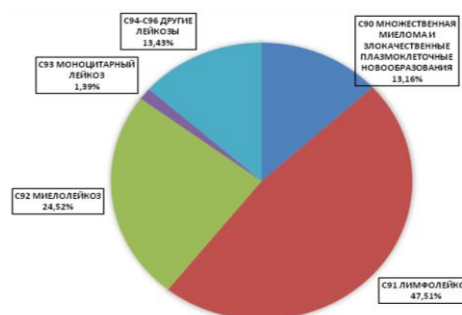


Рисунок 2 — Структура заболеваемости ЗНК за период с 1986 по 2012 гг.

отмечается статистически значимо высокий риск развития этого заболевания — $SIR = 1,5$ (95 % ДИ 1,18–1,86) как у мужчин — $SIR = 1,4$ (95 % ДИ 1,08–1,85), так и у женщин — $SIR = 1,7$ (95 % ДИ 1,07–2,52). При этом значимо низкий риск развития данного заболевания отмечен в ГПУ 3 ($SIR = 0,6$ (95 % ДИ 0,38–0,94) за счет женщин — $SIR = 0,5$ (95 % ДИ 0,23–0,87)). В ГПУ 4 случаев множественной миеломы отмечено не было. Значимо высокий риск развития лимфолейкозов отмечается у ликвидаторов — $SIR = 1,5$ (95 % ДИ 1,3–1,73), как у мужчин — $SIR = 1,5$ (95 % ДИ 1,25–1,73), так и у женщин — $SIR = 1,6$ (95 % ДИ 1,14–2,23), а также в ГПУ 4 ($SIR = 5,1$ (95 % ДИ 3,13–7,91), как у мужчин

— SIR = 2,9 (95 % ДИ 1,05–6,25), так и у женщин — SIR = 7,7 (95 % ДИ 4,22–12,96). Высокий риск миелолейкоза отмечается для мужчин ГПУ 1 — SIR = 1,5 (95 % ДИ 1,19–1,85) и ГПУ 4 — SIR = 4,0 (95 % ДИ 1,09–10,2). У женщин риск развития миелолейкоза был выше популяционного, однако за счет небольшого числа слу-

чаев статистически не значим. Следует сказать, что не отмечается значимо высокого риска развития лейкозов у граждан, эвакуированных, отселенных, самостоятельно выехавших с территории радиоактивного загрязнения из зоны эвакуации (отчуждения).

Таблица 1 — Относительный риск развития лейкозов в различных группах первичного учета

ГПУ	Пол	Показатель относительного риска (95 % доверительный интервал)		
		С90 множественная миелома, злокачественные плазмноклеточные новообразования	С91 лимфолейкоз	С92 миелолейкоз
1 ГПУ	Оба пола	1,5 (1,18–1,86)*	1,5 (1,3–1,73)*	1,5 (1,19–1,76)*
	Мужчины	1,4 (1,08–1,85)*	1,5 (1,25–1,73)*	1,5 (1,19–1,85)*
	Женщины	1,7 (1,07–2,52)*	1,6 (1,14–2,23)*	1,3 (0,79–2)
2 ГПУ	Оба пола	1 (0,2–2,78)	1 (0,53–1,78)	1 (0,36–2,12)
	Мужчины	1,2 (0,03–6,61)	1,1 (0,35–2,51)	1,3 (0,28–3,94)
	Женщины	0,9 (0,1–3,13)	1 (0,4–2,02)	0,8 (0,16–2,23)
3 ГПУ	Оба пола	0,6 (0,38–0,94)*	0,9 (0,7–1,07)	1 (0,74–1,26)
	Мужчины	0,8 (0,42–1,5)	0,9 (0,66–1,19)	1,1 (0,76–1,61)
	Женщины	0,5 (0,23–0,87)*	0,8 (0,61–1,14)	0,8 (0,55–1,22)
4 ГПУ	Оба пола	0 (0–99,21)	5,1 (3,13–7,91)*	2,7 (0,89–6,39)
	Мужчины	0 (0–748,54)	2,9 (1,05–6,25)*	4 (1,09–10,2)*
	Женщины	0 (0–114,36)	7,7 (4,22–12,96)*	1,2 (0,03–6,77)

* p < 0,05

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. Структура заболеваемости ЗНК пострадавшего от катастрофы населения не отличается от таковой в популяции Республики Беларусь.

2. У ликвидаторов последствий катастрофы на ЧАЭС отмечается рост числа ежегодно устанавливаемых случаев злокачественных новообразований крови, что можно объяснить старением данной когорты (p < 0,05). В других группах пострадавшего населения роста не наблюдается.

3. Анализ показателей стандартизованного соотношения заболеваемости показал статистически значимо высокий риск развития множественной миеломы и злокачественных плазмноклеточных новообразований, лимфолейкоза и миелолейкоза (у мужчин) в группе ликвидаторов. При этом у детей, родившихся от граждан 1–3-й ГПУ, за исключением включенных в 3-ю ГПУ, отмечается высокий риск (p < 0,05) развития лимфолейкоза и миелолейкоза (у мужчин). В ГПУ 2 и ГПУ 3 не было показано значимых различий в заболеваемости ЗНК по сравнению с популяцией Республики Беларусь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Биологические эффекты при облучении в малых дозах. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет НКАДР 2000 г. Генеральной Ассамблеи ООН с научными приложениями. — Т.2: Эффекты (Ч. 3) / Пер. с англ. — М.: РАДЭКОН, 2000. — С. 215.
2. Радиационная безопасность. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публ. 60 МКРЗ. — Ч. 2 / Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1994. — 208 с.
3. Радиационная медицина / М. В. Васин [и др.]; под общ. ред. Л. А. Ильина. — М.: Наука РАН, 2004. — 989 с.
4. Кенигсберг, Я. Э. Облучение населения Беларуси в результате чернобыльской катастрофы. Реальные и возможные стохастические эффекты / Я. Э. Кенигсберг, Ю. В. Крюк // Проблемы здоровья и экологии. — 2006. — № 1(7). — С. 17–23.
5. Рожко, А. В. Заболеваемость лейкозами у лиц, пострадавших в результате радиационных аварий / А. В. Рожко, А. А. Чешик // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2014. — № 2(12). — С. 6–13.
6. Значение Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС, других радиационных аварий в организации медицинской помощи пострадавшему населению / А. А. Чешик [и др.] // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 24 апреля 2015 г.: в 1 ч. / РНПЦ РМиЭЧ; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. — Гомель, 2015. — С. 24–25.
7. Моисеев, П. И. Эпидемиология злокачественных новообразований: принципы и методы / П. И. Моисеев, И. В. Веякин, Ю. Е. Демидчик. — Минск, 2012. — С. 31–36.
8. Руководство по онкологии: учебник / О. Г. Суконко [и др.]; под ред. О. Г. Суконко. — Минск, 2015. — С. 51–82.

Поступила 08.05.2015

УДК 504.53.054:539.16.04(082)
**ОБЩАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОЛГОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОРАДИАЦИОННЫХ
 СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, РЕАЛИЗОВАННЫХ
 В ПОСТЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ПЕРИОД В БЕЛАРУСИ**

Ю. М. Жученко

Гомельский государственный медицинский университет

Проведена оценка влияния сельскохозяйственных мероприятий по критерию индивидуальной суммарной эффективной накопленной дозы на среднестатистического жителя загрязненных территорий Беларуси за постчернобыльский период.

Рассчитан долевого вклад каждого из трех факторов (физический период полураспада, биогеохимические процессы, контрмеры) в снижение радиоактивности молока как основного дозоформирующего фактора. Проведена оценка годовых эффективных доз внутреннего, внешнего и суммарного облучения, и определена их динамика за период с 1987 по 2012 гг. для минеральных и торфяно-болотных почв.

Ключевые слова: контрмеры, эффективность контрмер, годовая эффективная доза, накопленная доза.

THE GENERAL ESTIMATION OF EFFICIENCY OF THE LONG-TERM ANTIRADIATION AGRICULTURAL MEASURES TAKEN DURING THE POSTCHERNOBYL PERIOD IN BELARUS

Yu. M. Zhuchenko

Gomel State Medical University

We have estimated the efficiency of agricultural measures by the criterion of the individual total effective accumulated dose per average resident of the polluted areas of Belarus during the Post-Chernobyl period.

We have calculated the share contribution of each of the three factors (physical half-life decay period, biogeochemical processes, counter-measures) in decreased radioactivity of milk being the main dose-forming factor. The annual effective doses of internal, external and total irradiation and their dynamics over 1987–2012 for mineral and peaty soils have been estimated.

Key words: counter-measures, efficiency of counter-measures, annual effective dose, accumulated dose.

Введение

Как известно, мерой проявления стохастических эффектов при воздействии ионизирующих излучений на организм человека является величина накопленной дозы за определенный временной интервал. Иначе говоря, применение этого важного радиологического параметра ограничивается решением вопросов, стоящих перед радиобиологией и радиационной медициной. Однако этот же параметр, по-видимому, можно с успехом применять для нужд сельскохозяйственной радиологии при оценке эффективности сельскохозяйственных мероприятий на территориях, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Соответственно, если имеется информация о величине накопленных суммарных доз, сформированных как при наличии контрмер, так и в их отсутствии, то применяя аппарат математической статистики, можно подтвердить гипотезу о достоверном различии средних значений либо опровергнуть ее.

Понятно, что оценить эффективность проводимых мероприятий в денежном эквиваленте в данном случае не представляется возможным, как это предлагается в методике, где они определяются предельной величиной стоимости предотвращенной дозы. В качестве такой меры мировым сообществом предложена стоимость 1 чел.-Зв: предотвращенной коллективной дозы в результате применения защитных мероприятий. В публикации «37 МКРЗ» защитные мероприятия рассматриваются как оправданные, если стоимость уменьшения коллективной дозы на 1 чел.-Зв в результате их проведения находится в интервале 10–20 тыс. долл. США [1].

На наш взгляд, будет не совсем правильно проводить такую оценку, так как предлагаемая в методике стоимость даже в 10 тыс. долл. США — величина эфемерная, по крайней мере, для трех стран: России, Украины и Беларуси.

Однако в любом случае необходимо оценить величину предотвращенной дозы при проведении контрмер за весь период после аварии на ЧАЭС: с 1987 по 2012 гг.

Материалы и методы

В основу последующей обработки были положены данные Гомельского и Брестского областных агропромышленных комитетов. Была отобрана информация об удельной радиоактивности цельного молока, произведенного на загрязненных территориях двух почвенных разновидностей (минеральные и торфяно-болотные почвы) за период с 1987 по 2012 гг., включающие 963000 проб, из них: 611000 получены на минеральных и 352000 — на торфяно-болотных почвах. Исходные данные подвергнуты статистической обработке (первичная обработка данных, корреляционный и регрессионный анализы). Получены эмпирические зависимости динамики снижения удельной радиоактивности молока, отражающие процедуру проведения сельскохозяйственных мероприятий на кормовых угодьях. Рассчитаны теоретические кривые динамики удельной радиоактивности молока в отсутствие контрмер. Последующие дозиметрические оценки выполнены по стандартным методикам.

Результаты и обсуждение

Известно, что молоко является основным дозоформирующим фактором внутреннего облучения. На рисунке 1 (а, б) приведены эмпирические кривые динамики снижения радиоак-

тивности молока, произведенного на минеральных и торфяно-болотных почвах. Представленные визуализированные данные основаны на информационной базе Гомельского и Брестского областных агропромышленных комитетов. Выполнено сравнение коэффициентов перехода из почвы в сено многолетних злаковых трав и естественных сенокосов, полученных в результате обработки оригиналь-

ной информации с данными, представленными в [2]. Исходные данные нормированы на максимальное значение радиоактивности молока в 1987 г. Здесь же приведены расчетные зависимости ее спада, обусловленные только естественными процессами или экологическими факторами (за счет физического распада и биогеохимических процессов, без контрмер).

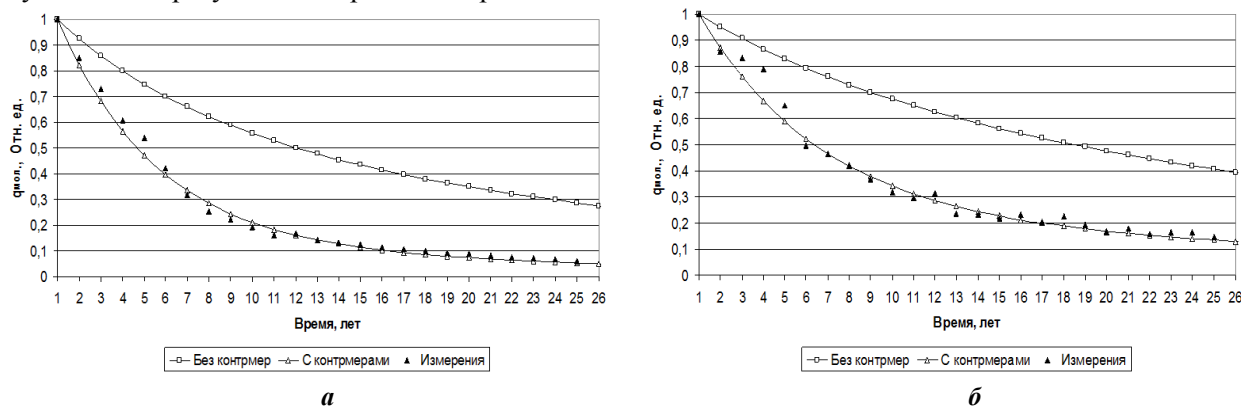


Рисунок 1 — Динамика удельной радиоактивности молока:
 а — минеральные почвы; б — торфяно-болотные почвы

Процесс снижения радиоактивности молока с учетом перечисленных факторов аппроксимирован суммой двух экспонент:

для минеральных почв:

$$q_{к/м}^{мин} = 0,89 \cdot \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot \Delta t}{3,1}\right) + 0,14 \cdot \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot \Delta t}{16,8}\right),$$

$$R^2 = 0,997; F = 2078; p \leq 0,00... \quad (1)$$

для торфяно-болотных почв:

$$q_{к/м}^{т-б} = 0,80 \cdot \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot \Delta t}{3,9}\right) + 0,23 \cdot \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot \Delta t}{27,5}\right),$$

$$R^2 = 0,992; F = 1186; p \leq 0,00... \quad (2)$$

$q_{к/м}^{мин}$ и $q_{к/м}^{т-б}$ — нормированная радиоактивность молока для минеральных и торфяно-болотных почв, отн.ед.;

Δt — временной интервал, лет;

3,1 и 16,8 лет — периоды полуснижения «быстрой» и «медленной» экспоненты для минеральных почв;

3,9 и 27,5 лет — периоды полуснижения «быстрой» и «медленной» экспоненты для торфяно-болотных почв.

Динамика снижения радиоактивности молока, полученная без применения контрмер, теоретически описывается экспоненциальной функцией:

$$q_{б/к-м}^i = a_i \cdot \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot (T_{1/2}^{расп} + T_{хим}^i) \cdot \Delta t}{T_{1/2}^{расп} \cdot T_{хим}^i}\right) = a_i \cdot \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot \Delta t}{T_{экол}^i}\right) \quad (3)$$

где:

$q_{б/к-м}^i$ — нормированная радиоактивность молока для i-го типа почв, отн. ед.;

$T_{1/2}^{расп}$ — физический период полураспада, лет;

$T_{хим}^i$ — период полуснижения за счет биогеохимических процессов, лет;

$T_{экол}^i = \frac{T_{1/2}^{расп} \cdot T_{хим}^i}{T_{1/2}^{расп} + T_{хим}^i}$ — экологический период полуснижения, лет.

Из публикаций [3–5] следует, что $T_{хим}^i$ варьирует в широких пределах для минеральных и торфяно-болотных почв — от единиц до десятков лет. Кроме того, биогеохимические процессы более интенсивно происходят в начальный период после аварии. Со временем эти процессы замедляются. В расчетах период полуснижения за счет биогеохимических процессов для минеральных почв в начальный период принят равным 12 годам с линейным возрастанием до 25 лет к 2012 г. Для торфяно-болотных почв — от 25 в начале и до 50 в конце также с линейным возрастанием.

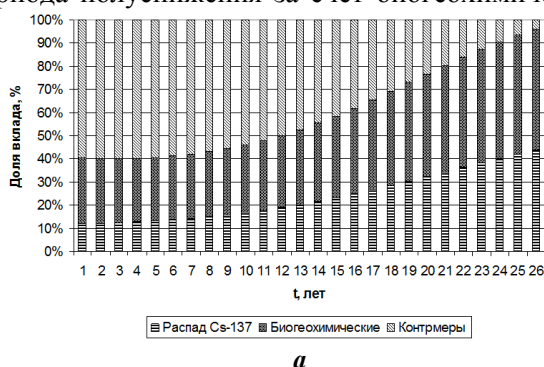
Таким образом, динамика (рисунок 1 а, б) отражает снижение радиоактивности молока за счет трех факторов: физического распада ^{137}Cs , биогеохимических процессов в почве и защитных мер по экспоненциальному закону с эффективным периодом полуочищения $T_{эфф}^i$ в определенный временной интервал, в данном случае 1 год:

$$\frac{1}{T_{эфф}^i} = \frac{1}{T_{1/2}^{расп}} + \frac{1}{T_{хим}^i} + \frac{1}{T_{к/мер}^i} \quad (4)$$

Тогда период полуснижения содержания радионуклидов в молоке за 1 год, обусловленный только защитными мероприятиями, будет:

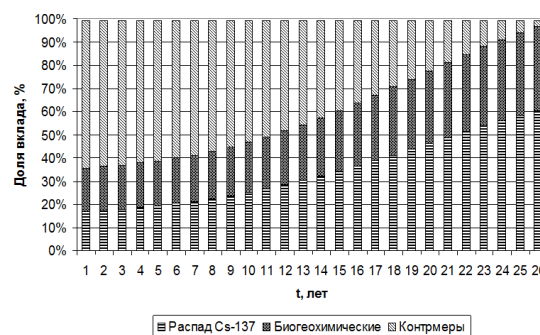
$$\frac{1}{T_{к/мер}^i} = \frac{1}{T_{эфф}^i} - \frac{1}{T_{1/2}^{расп}} - \frac{1}{T_{хим}^i} \quad (5)$$

Известна годовая динамика эффективного периода полуснижения за счет биогеохимиче-



а

ских процессов в почве и физического периода полураспада ¹³⁷Cs. Проведена оценка эффективных периодов полуснижения, а также периодов за счет проведения контрмер за определенный годовой интервал. На основе этих данных был рассчитан долевой вклад каждого из трех факторов в снижение радиоактивности молока. Результаты расчетов приведены на рисунке 2 (а, б).



б

Рисунок 2 — Динамика относительного вклада в снижение удельной радиоактивности молока: а — минеральные почвы; б — торфяно-болотные почвы

Если учесть, что до аварии на ЧАЭС для кормления КРС в основном использовались кормовые угодья с естественным травостоем, то после аварии необходимо было проводить их окультуривание. Целью проведения этой процедуры являлось снижение коэффициента перехода радионуклидов из почвы в травяную растительность и, в конечном счете, в молоко. Поэтому коренному и поверхностному залужению в этом случае следует придать статус противорадиационных контрмер. Однако его действие ограничено временным фактором после аварии.

Из представленных на рисунке 2 результатов расчета следует, что на первом этапе после аварии в течение 11–12 лет и особенно в первые 5–8 лет приоритет в снижении активности ¹³⁷Cs в молоке принадлежит проводимым на кормовых угодьях мероприятиям по окультуриванию. Вклад естественного фактора (физический период полураспада, биогеохимические процессы) медленно возрастает от 35 до 50 %. В последующие годы (с 1997 г. по настоящее время) роль естественных процессов усиливается, их вклад достигает 95 %. Прогнозируется, что в будущем доминирующим фактором, по-видимому, будет радиоактивный распад.

Проведенные оценки могут привести к выводу, что от мероприятий по окультуриванию кормовых угодий можно отказаться, так как с радиационной точки зрения этот фактор сегодня уже не

эффективен, особенно при невысоких уровнях загрязнения. Однако для поддержания плодородия почвы и продуктивности кормовых угодий эти мероприятия необходимо продолжить.

Следующим шагом изучения эффективности противорадиационных мероприятий по снижению радиоактивности молока явились оценки годовых суммарных эффективных доз облучения ($H_i^{\Sigma} = H_i^{ext} + \sum_j H_{ij}^{int}$) и их динамики для

среднестатистического жителя загрязненного населенного пункта [6, 7]. Рассчитанные годовые суммарные эффективные дозы были нормированы на максимальное значение. Результаты проведенных оценок представлены на рисунках 3, 4 и в таблице 1.

Выполнен расчет парциальных доз внутреннего облучения от потребляемых продуктов питания (рисунок 3):

$$H_{ij}^{int} = k_{int} \cdot q_{ij} \cdot m_j,$$

где:

$k_{int} = 1,3 \cdot 10^{-5} \text{ мЗв} \cdot \text{Бк}^{-1}$ — дозовый коэффициент для жителей свыше 12 лет [8];

$q_{ij}, \text{ Бк} \cdot \text{кг}^{-1}$ — удельная радиоактивность j-го продукта, полученного на i-той почве;

$m_j, \text{ кг} \cdot \text{год}^{-1}$ — годовое потребление жителем j-той произведенной продукции [9].

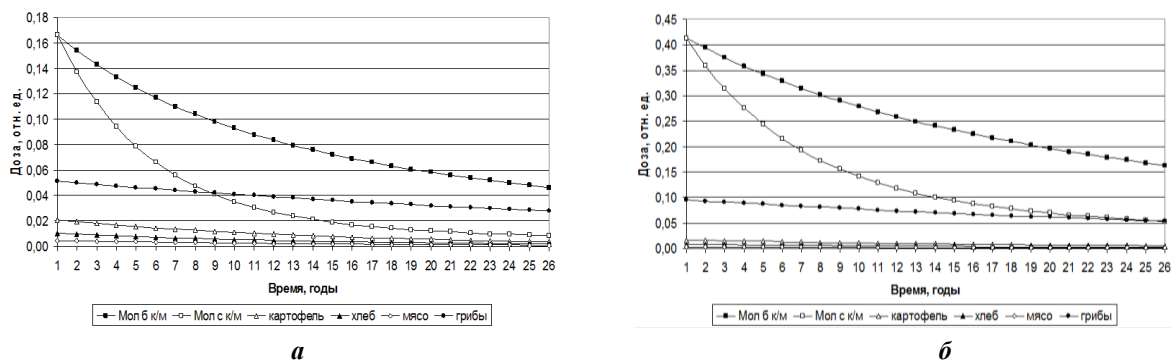


Рисунок 3 — Динамика доз от основных продуктов питания: а — минеральные почвы; б — торфяно-болотные почвы

Таблица 1 — Аппроксимация динамики годовых доз за период с 1987 по 2012 гг.

$$H_{\Sigma} = a \cdot \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot \Delta t}{T_{1/2}^1}\right) + b \cdot \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot \Delta t}{T_{1/2}^2}\right)$$

Доза	a	$T_{1/2}^1$	b	$T_{1/2}^2$
Внешняя, минеральные почвы	0,19	18,22	0,55	2,33
Внутренняя, минеральные почвы	0,09	21,13	0,16	3,35
Суммарная, минеральные почвы	0,29	18,91	0,71	2,51
Внешняя, торфяно-болотные почвы	0,12	18,22	0,34	2,33
Внутренняя, торфяно-болотные почвы	0,22	25,67	0,32	3,93
Суммарная, торфяно-болотные почвы	0,35	22,19	0,64	2,96

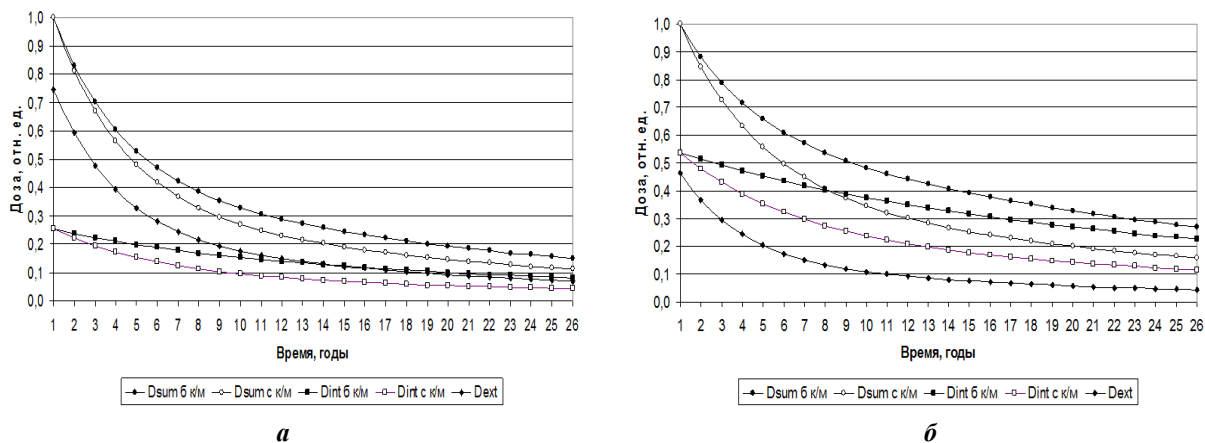


Рисунок 4 — Динамика доз: а — минеральные почвы; б — торфяно-болотные почвы

Здесь следует отметить динамику доз от молочной и лесной компонент. Проведенные оценки показывают, что дозовый паритет при принятых условиях потребления этих продуктов и коэффициентов перехода ^{137}Cs уже реализован в 1995 г. на минеральных и в 2008 г. — на торфяно-болотных почвах при условии проведения контрмер. В их отсутствии дозы выравниваются существенно позже. Вклад от остальных продуктов питания (хлеб, картофель и мясо) не велик: 15 и 7 % от суммарной дозы внутреннего облучения для минеральных и торфяно-болотных почв, соответственно.

Динамика годовых суммарных доз приведена на рисунке 4. Их аппроксимация суммой двух экспонент представлена в таблице 1.

На рисунке видно, что практически во всем временном диапазоне на минеральных почвах больший вклад в суммарную дозу дает внешнее облучение, а на торфяно-болотных почвах — внутреннее.

Из результатов расчетов, представленных в таблице 1, следует, что уравнения аппроксимации адекватно и логично отражают свойства почв по отношению к поведению радионуклидов.

Основной интерес представляют результаты оценок накопленных парциальных и суммарных индивидуальных доз за период с 1987 по 2012 гг. для минеральных и торфяно-болотных почв (таблица 2).

В обоих случаях доза за счет молока снижена примерно одинаково — в 2 раза. Однако для минеральных почв ведущей является доза внешнего облучения:

$$\frac{H_{\Sigma}^{ext}}{H_{\Sigma \text{ к/м}}^{int}} \approx 2,$$

а для торфяно-болотных — наоборот, доза внутреннего облучения:

$$\frac{H_{\Sigma \text{ с к/м}}^{int}}{H_{\Sigma}^{ext}} \approx 2.$$

Таблица 2 — Накопленные дозы за послеаварийный период, отн. ед.

Тип почв	$H_{\Sigma \text{ б к/м}}^{mol}$	$H_{\Sigma \text{ к/м}}^{mol}$	$H_{\Sigma}^{карт}$	$H_{\Sigma}^{хлеб}$	$H_{\Sigma}^{мясо}$	$H_{\Sigma}^{грибы}$	$H_{\Sigma \text{ б к/м}}^{int}$	$H_{\Sigma \text{ к/м}}^{int}$	H_{Σ}^{ext}	$H_{\Sigma \text{ к/м}}^{sum}$	$H_{\Sigma \text{ б к/м}}^{sum}$
Минерал.	2,20	1,01	0,25	0,12	0,06	0,98	3,62	2,42	4,99	7,41	8,61
Торф.-бол.	6,63	3,60	0,25	0,12	0,06	1,87	8,92	5,89	3,09	8,99	12,01

В связи с этим в первом случае нивелируется величина предотвращенной накопленной дозы за счет потребления молока. Как видно из данных таблицы 2, разница между суммарными дозами без контрмер и с контрмерами составляет 16 % и не является достоверной. Для торфяно-болотных почв аналогичный показатель равен 30 % и достоверен при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Таким образом, с радиологической точки зрения возникает вопрос об эффективности мер, проводимых на кормовых угодьях, расположенных на минеральных почвах.

Однако с точки зрения сельскохозяйственной радиологии такие мероприятия необходимы. И здесь следует отметить два важных момента:

1. К настоящему времени радиоактивность молока снижена в 3–5 раз, что видно на рисунке 1. Кроме того, даже для населенных пунктов с уровнем загрязнения минеральных почв 740 кБк/м^2 было достигнуто среднее значение удельной радиоактивности молока, не превышающее уровень 100 Бк/л уже к середине 90-х годов. А для торфяно-болотных почв без проведения сельскохозяйственных мероприятий норматив не был бы вообще достигнут вплоть до настоящего времени даже при относительно невысоких уровнях загрязнения почв ^{137}Cs .

2. Проводимые мероприятия несут большую позитивную социально-психологическую нагрузку, что немаловажно.

Рекомендуемым критерием оценки эффективности защитных мероприятий в сельском хозяйстве является стоимость предотвращенной коллективной дозы на чел. Зв.

Проведенные оценки показали, что на настоящее время мероприятия могут считаться оправданными на кормовых угодьях с торфяными почвами, начиная с плотности загрязнения ^{137}Cs 430 кБк м^{-2} , с минеральными почвами — 820 кБк м^{-2} , при непревышении рекомендуемого уровня в 10 тыс. долл. США на 1 чел.-Зв. Следует отметить, что в настоящее время населенные пункты и прилегающие к ним

сельскохозяйственные угодья, которые включены в оборот, как таковые отсутствуют.

Заключение

1. Показано, что существует разница между суммарными накопленными дозами без контрмер и с контрмерами на минеральных и торфяно-болотных почвах, которая составляет 16 и 30 % соответственно.

2. Суммарные накопленные дозы могут являться критерием для достоверной оценки эффективности сельскохозяйственных мероприятий. Поэтому полученные результаты и используемый в работе подход может быть применен для анализа эффективности защитных мероприятий на загрязненных кормовых угодьях для конкретных условий.

3. Основываясь на критерии стоимости предотвращенной дозы, установлено, что на настоящее время мероприятия могут считаться оправданными на кормовых угодьях с торфяными почвами, начиная с плотности загрязнения ^{137}Cs 430 кБк м^{-2} , с минеральными почвами — 820 кБк м^{-2} , при непревышении рекомендуемого уровня в 10 тыс. долл. США на чел.-Зв. Жилые поселения с такими уровнями загрязнения на территории Беларуси в настоящее время отсутствуют.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Оптимизация радиационной защиты на основе анализа соотношения затраты — выгода. Публикация «37 МКРЗ». — М.: Энергоатомиздат, 1985. — 95 с.
2. Правила ведения агропромышленного производства в условиях радиоактивного загрязнения земель Республики Беларусь на 2002–2005 гг. / под ред. И. М. Богдевич. — Минск: Министерство сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь, 1997. — 74 с.
3. Dynamics of ^{137}Cs Bioavailability in a Soil-Plant System in Areas of the Chernobyl Nuclear Power Plant Accident Zone with a Different Physicochemical Composition of Radioactive Fallout / S. V. Fesenko [et al.] // J. Environ. Radioactivity. — 1997. — Vol. 34, № 3. — P. 287–313.
4. Анализ факторов, определяющих эффективность защитных мероприятий в сельском хозяйстве при радиоактивном загрязнении. Радиационная биология / С. В. Фесенко [и др.] // Радиоэкология. — 1998. — Vol. 38, № 3. — С. 337–351.
5. Музалевская, А. А. Эффективность защитных мероприятий в растениеводстве на различных этапах ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (на примере Брянской области): автореф. дис. ... канд. биол. наук / А. А. Музалевская. — Обнинск, 2010. — 25 с.

6. Определение годовых суммарных эффективных эквивалентных доз облучения населения для контролируемых районов РСФСР, УССР и БССР, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. — М.: Методические указания № 5792–91 от 5.07.91 г., 1991. — 50 с.

7. Миненко, В. Ф. Определение годовых суммарных эффективных доз облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь / В. Ф. Миненко. — Минск: БГУИР, 1994. — 26 с.

8. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and the Safety of Radiation Sources. Safety Series No. 115 IAEA. — Vienna, 1996. — 353 pp.

9. Rural areas affected by the Chernobyl accident: Radiation exposure and remediation strategies / P. Jacob [et al.] // Science of the Total Environment. — 2009. — № 408. — P. 14–25.

Поступила 24.02.2015

УДК 546.296:553.981(476)
ОСНОВА ДЛЯ СОСТАВЛЕНИЯ ТЕМАТИЧЕСКИХ КАРТ РАДОНОВОГО ПОТЕНЦИАЛА НА ТЕРРИТОРИИ ГОМЕЛЬСКОЙ И МОГИЛЁВСКОЙ ОБЛАСТЕЙ

Л. А. Чунихин, В. Н. Бортновский, А. А. Лабуда

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: установить корреляционную связь между объемной активностью радона в помещениях зданий и показателем, определяющим содержание и поведение радона в породах.

Материалы и методы. Результаты измерений объемной активности радона в помещениях зданий в сельских населенных пунктах Гомельской и Могилёвской областей, выполненных специалистами НИИ морской и промышленной медицины (г. Санкт-Петербург) в 1992 г., карты мощности экспозиционной дозы до аварии на ЧАЭС, составленные по результатам измерений специалистами РУП «Белгеология» в период 1969–1985 гг., а также геологические карты пород с различным содержанием урана.

Результаты и заключение. Предложен комплексный радоновый показатель, который рассчитывают как произведение относительного содержания урана в породах на относительное значение проницаемости пород для радона. Регрессионная зависимость объемной активности от комплексного радонового показателя, усредненная по районам Гомельской и Могилёвской областей, имеет довольно высокий коэффициент корреляции — 0,76. Такой степени корреляционной связи достаточно, чтобы использовать данный показатель, полученный по измерениям радоновых характеристик в породах на территории Гомельской и Могилёвской областей, для картирования радонового потенциала этих территорий с целью определения радоноопасных участков.

Ключевые слова: радон, карта радонового потенциала, мощность экспозиционной дозы (МЭД), содержание урана в породах, регрессионная зависимость, коэффициент корреляции, Гомельская и Могилёвская области.

THE BASIS FOR RADON RISK MAPPING IN GOMEL AND MOGILEV REGIONS

L. A. Chunikhin, V. A. Bortnovsky, A. A. Labuda

Gomel State Medical University

Objective: to determine correlative relations between the indoor volume activity of radon and the parameter defining the content and nature of radon in rocks.

Material and methods. The results of indoor volume activity in rural settlements of Gomel and Mogilev regions measured by specialists of Scientific and Research Institute of Industrial and Marine Medicine (Saint Petersburg) in 1992, the exposure dose power maps before the Chernobyl Disaster made by specialists of the Republican Unitary Enterprise «Belgeology» over 1969–1985, and the geologist rocks maps with various uranium content were used as the basis for radon risk mapping.

Results and conclusion. We have proposed the complex radon factor that may be calculated as the relative content of uranium in rocks multiplied by the relative value of rock penetration. The regression dependence of volume activity on the complex radon value taken on average in Gomel and Mogilev regions has essentially high correlative coefficient — 0.76. Such correlation is enough to use this parameter based on the measurements of rock radon characteristics in Gomel and Mogilev regions for radon risk mapping.

Key words: radon, Gomel and Mogilev regions, dose power, uranium content in rocks, regression, correlation factor.

Введение

Проблемы облучения радоном с его дочерними продуктами распада (ДПР) и радиационной защиты на рабочих местах и в жилищах были рассмотрены в Публикациях № 50 и № 60 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) [1, 2]. Принципиально новые подходы к оценке радоновой опасности и радиационной защите от ра-

дона и его ДПР были приведены в Публикации № 65 МКРЗ:

- нецелесообразность использования дозиметрических моделей легкого при оценке доз облучения от ДПР радона;
- единство критериев подхода к защите от радона на рабочих местах и в жилищах;
- введение понятия и критериев для оценки радоноопасных зон, позволяющее сконцен-

трировать усилия по проведению корректирующих мероприятий [3].

Первый тезис предусматривает осторожный подход к дозиметрическим оценкам радона, которые часто являются завышенными. Второй тезис распространяет выводы, сделанные в эпидемиологических исследованиях на шахтерах, находящихся на рабочих местах с повышенным содержанием радона, на обычные бытовые условия проживания. Третий тезис является очень важным в случаях, когда имеется недостаток ресурсов для проведения полномасштабных исследований, как, например, в Беларуси. В этом случае можно провести картирование территории по радоновой опасности, выделить наиболее радоноопасные зоны и провести необходимые противорадоновые мероприятия.

Картирование производят по радоновому потенциалу или радоновому риску, в первом случае показателем для картирования является объемная активность (ОА) радона в почвенном воздухе, во втором — в жилых и рабочих помещениях зданий.

Цель исследования

Установить корреляционные связи между средне-районными значениями показателей, определяющих наличие радона в породах, и ОА радона в помещениях зданий сельских НП, усредненных по всем измерениям в районе. Существование регрессионной зависимости между ОА в помещениях зданий и радоновыми показателями, определенными по геологическим структурам, хотя и усредненными в масштабах районов, может быть основой для картирования территории по радоновому риску в более крупно-масштабном варианте.

Материалы и методы

Материалами для данной разработки являются результаты измерений объемной активности радона в типичных помещениях сельских населенных пунктов (НП) всех районов Гомельской и Могилёвской областей, полученные при широкомасштабном обследовании, выполненном специалистами НИИ морской и промышленной медицины (г. Санкт-Петербург) в 1992 г. [4]. В ходе исследований были проведены измерения ОА радона в 51–181 НП районов Могилёвской области и в 26–224 НП районов Гомельской области. В каждом обследуемом НП

сделано по несколько измерений ОА радона в типичных помещениях сельских зданий.

Рабочими материалами являются карты мощности экспозиционной дозы (МЭД), составленные по результатам измерений специалистами РУП «Белгеология» в период 1969–1985 гг. [5], и геологические карты Республики Беларусь, на которых показано расположение пород с различным содержанием урана [5]. В настоящей разработке используются также данные по проницаемости различных пород для радона [6].

По картам МЭД были определены средне-взвешенные значения МЭД по каждому району Гомельской и Могилёвской областей по формуле:

$$P = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{P}_i \times S_i}{S_{\text{района}}} \quad (1)$$

где \bar{P}_i — среднее значение МЭД на i -й площади района, мкР/час;

S_i — площадь со значением МЭД P_i , км²;

$S_{\text{района}}$ — общая площадь района, км².

Средне-районные значения ОА радона получали по измеренным значениям в помещениях зданий, как:

$$C = \frac{\sum_{i=1}^n C_i}{n} \quad (2)$$

где C_i — измеренная i -я ОА в районе, Бк/м³;

n — количество измерений в районе.

Было определено 9 геологических пород, существующих на территории Беларуси, различающихся по уровню содержания урана [7], которые были нормированы на значение максимального содержания урана в породе (глине), принятое за 1. Кроме этого, эксхалация радона зависит от проницаемости пород. Она определяется пористостью и коэффициентами фильтрации радона в грунтах [8]. Относительные значения пористости и коэффициентов фильтрации представленных пород вместе с относительными показателями урана в этих породах приведены в таблице 1. По аналогии значения пористости были нормированы на максимальную величину, содержащуюся в супеси и алевролите, а коэффициенты фильтрации — на его максимальное значение в песчано-гравийной смеси.

Таблица 1 — Относительные характеристики радоновых показателей геологических пород

Состав пород	Глина	Суглинок	Суглинок моренный	Супась моренная	Песчано-гравийная смесь	Супесь	Алевролит	Песок полевой шпатовый	Песок кварцевый
Относительный показатель запаса урана, U	1,0	0,77	0,70	0,62	0,62	0,46	0,45	0,30	0,11
Относительный показатель пористости грунта, A	0,90	0,90	0,70	0,70	0,85	1,0	1,0	0,90	0,85
Отн. показатель коэффициент	0,002	0,004	0,004	0,027	1,0	0,04	0,04	0,15	0,33

фильтрации, F								
---------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Следует отметить, что ОА радона в помещениях зданий зависит как от содержания урана в грунтах и их проницаемости, так и от конструктивных особенностей и защитных свойств зданий. Если принять, что в сельских НП преобладают одноэтажные деревянные строения с простыми фундаментами и деревянными полами, то можно считать, что поступление радона в помещение определяется в основном свойствами подстилающих пород. Исходя из этого предположения можно предложить в качестве комплексного радонового показателя так называемый «радоновый индекс», который можно рассчитать при помощи формулы:

$$R_i = U_i \times A_i \times F_i \quad (3)$$

где R_i — значение радонового индекса для i -й породы, отн. ед.;

U_i — относительный показатель запаса урана для i -й породы, отн. ед.;

A_i — относительный показатель пористости i -й породы, отн. ед.;

F_i — относительный показатель коэффициента фильтрации, отн. ед.

Средневзвешенное значение радонового индекса рассчитываем по формуле:

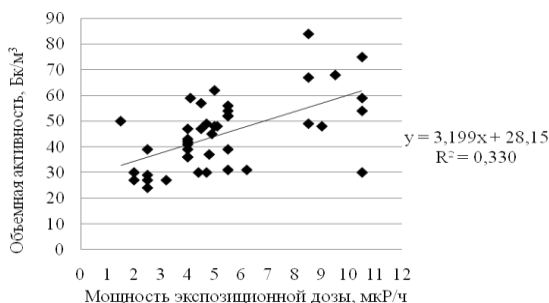


Рисунок 1 — Зависимость средне-районных значений ОА радона в помещениях от МЭД на территории

$$R = \frac{\sum_{i=1}^n R_i \times S_i}{S_{\text{района}}} \quad (4)$$

где R_i — значение радонового индекса i -й породы;

S_i — площадь, занимаемая i -й породой в районе, км²;

$S_{\text{района}}$ — общая площадь района, км².

Для удобства дальнейшего использования полученный ряд значений R по районам Гомельской и Могилёвской областей нормирован на максимальную величину.

Результаты и обсуждение

Линейные регрессионные зависимости средних значений ОА радона, полученные по результатам измерений в районах Гомельской и Могилёвской областей, от средневзвешенных значений МЭД и радонового индекса приведены на рисунках 1, 2.

Исходные данные для полученных регрессионных зависимостей приведены в таблице 2.

Приведенные на рисунках 1, 2 регрессионные зависимости показывают, что использование комплексного радонового показателя повышает коэффициент корреляции по сравнению с простым радоновым показателем, каким является МЭД.

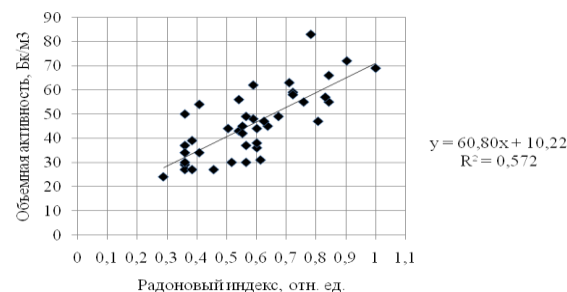


Рисунок 2 — Зависимость средне-районных значений ОА радона в помещениях от радонового индекса пород

Таблица 2 — Средне-районные радоновые показатели Гомельской и Могилевской областей

№ п/п	Гомельская область				Могилевская область			
	район	ОА, Бк/м ²	МЭД, мкР/ч	радоновый индекс, отн. ед.	район	ОА, Бк/м ²	МЭД, мкР/ч	радоновый индекс, отн. ед.
1	Светлогорский	37	4,8	0,57	Дрибинский	58	5,5	0,72
2	Лельчицкий	24	2,5	0,29	Горецкий	75	10,5	0,90
3	Брагинский	39	2,5	0,39	Мстиславльский	68	9,5	0,71
4	Хойникский	56	5,5	0,54	Краснопольский	52	5,5	0,78
5	Калинковичский	29	2,5	0,36	Кировский	54	5,5	0,41
6	Петриковский	27	2,0	0,36	Круглянский	66	4,5	0,84
7	Речицкий	45	4,9	0,64	Кричевский	84	8,5	0,78
8	Буда-Кошелевский	31	6,2	0,61	Белыничский	30	5,0	0,41
9	Гомельский	62	5,0	0,59	Быховский	42	5,5	0,51
10	Добрушский	47	4,5	0,81	Хотимский	42	4,0	0,55
11	Жлобинский	43	4,0	0,54	Костюковичский	36	4,0	0,60
12	Октябрьский	30	2,0	0,36	Шкловский	57	8,5	1,0

13	Рогачевский	30	4,4	0,52	Климовичский	31	5,5	0,41
14	Чечерский	59	4,1	0,72	Могилевский	49	8,5	0,57
15	Ветковский	47	4,0	0,63	Глусский	39	4,0	0,60
16	Житковичский	50	1,5	0,36	Осиповичский	41	4,0	0,60
17	Кормянский	48	5,1	0,59	Кличевский	36	4,0	0,36
18	Ельский	27	2,5	0,39	Бобруйский	57	4,5	0,76
19	Наровлянский	30	4,7	0,57	Чаусский	69	8,5	0,83
20	Мозырский	27	3,2	0,46	Чериковский	52	5,5	0,84
21	Лоевский	49	4,7	0,67	Славгородский	48	5,0	0,55

При накоплении достаточного количества измерений для расчета необходимого числа значений радонового индекса на определенной территории можно составить тематические карты этих территорий по радоновому потенциалу, что позволит выделить наиболее радоноопасные участки. Однако для принятия решений по проведению противорадиационных мероприятий необходимо на выделенных радоноопасных участках провести дополнительные исследования по определению среднегодовых значений ОА радона в помещениях зданий [3].

На рисунке 3 приведена регрессионная зависимость между средне-районными показателями ОА радона в помещениях зданий и значениями МЭД на открытой местности.

Относительно небольшое значение коэффициента корреляции показывает, что в общем в существующих породах не имеется достаточной для анализа корреляционной связи между содержанием урана, тория и калия.

Повышение коэффициента корреляции между ОА радона в помещениях зданий и значениями радонового индекса возможно при учете уровня грунтовых вод на территории. Как известно [9], уровень грунтовых вод в 1–3 м полностью поглощает почвенный радон, а уровень более 10 м практически оставляет весь выделенный из пород радон в почвенном воздухе.

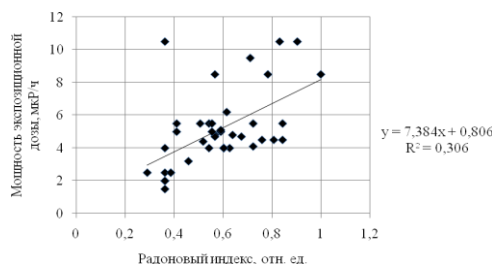


Рисунок 3 — Зависимость средневзвешенных по районам значений МЭД от радонового индекса пород

Заключение

Полученные регрессионные зависимости между комплексным радоновым показателем — радоновым индексом и ОА радона в помещениях сельских зданий указывает на возможность его использования при построении карт радонового потенциала. Эти карты необходимы для определения и выделения радоноопасных зон с вероятным последующим проведением противорадиационных мероприятий в уже построенных зданиях или для планирования радоновой защиты в проектируемых зданиях [10].

Кроме того, особенно важным, на наш взгляд, является тот факт, что облучение от радона на территории Беларуси является очень неравномерным при относительно высоких значениях дозы облучения населения. Это необходимо учитывать при планировании противорадиационных мероприятий на территориях, загрязненных чернoбыльскими радионуклидами, а также при реги-

страции доз облучения в Государственном регистре лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС, других радиационных аварий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ICRP Publication № 50. — Oxford: Pergamon Press, 1987. — 79 с.
2. ICRP Publication № 60. — Oxford: Pergamon Press, 1990. — 94 с.
3. Защита от радона-222 в жилых зданиях и на рабочих местах / Публикация № 65 МКРЗ. — М.: Энергоатомиздат, 1995. — 78 с.
4. Радоновый мониторинг Могилевской и Гомельской областей Республики Беларусь: отчет о НИР (закл.) / Научн.-иссл. ин-т промышленной и морской медицины; рук. Э. М. Крисюк. — СПб., 1992. — 205 с.
5. Karabanov, A. K. Impact of geological structures of Belarus on Radon Concentration in Air Workshop on Natural Radiation and Radon: seminar on Radon, Stockholm, SSM, 25–27 January, 2009.
6. Оценка гидрогеологических параметров по данным геофизических исследований в скважинах: Методическое руководство / А. В. Беляшов [и др.]. — Минск: Фонды геофизической экспедиции, 2008. — 43 с.
7. McDonough, W. F. The Composition of the Earth / W. F. McDonough, S.-s. Sun // Chem. Geol. — 1995. — Vol. 120, № 1. — P. 223–253.
8. Адушкин, В. В. Поля почвенного радона в восточной части Балтийского щита / В. В. Адушкин, И. И. Дивков, С. А. Кожухов // Динамические процессы в системе внутренних внешних взаи-

модействующих геосфер / В. В. Адушкин, И. И. Дивков, С. А. Кожухов. — М.: Геос, 2005. — С. 173–178.

9. Выполнение комплексной геофизической съемки на площадке возможного размещения АЭС и прогноз миграции радионуклидов с подземными водами (Шкловско-Горецкий пункт,

Кукшиновская площадка): Отчет о НИР (закл.) / Бел. геофиз. экспед; рук. темы А. В. Гаврилов. — Минск, 2008. — 257 с.

10. *Akerblom, G. The Radon Book / G. Akerblom, R. Clavensjo. — Stockholm : SSM, 1994. — 256 p.*

Поступила 18.03.2015

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.127-005.8:616-08-07:616-072.7

ПРИМЕНЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО МОНИТОРИНГА ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТА С КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ

С. А. Точило, Ю. Г. Никифорова, М. В. Резников

Могилевская областная больница

Цель: проанализировать собственный опыт проведения интенсивной терапии у пациента в состоянии кардиогенного шока под контролем инвазивного мониторинга гемодинамики.

Материалы и методы. Представлен клинический случай лечения пациента 57 лет с острым инфарктом миокарда задней стенки левого желудочка, осложненного фибрилляцией желудочков, кардиогенным шоком и респираторным дистресс-синдромом. При мониторинге состояния пациента дополнительно применяли инвазивный мониторинг гемодинамики по методике PiCCO. Комплексное лечение пациента включало применение инотропных и вазопрессорных препаратов, поддержание баланса жидкости, проведение искусственной вентиляции легких.

Результаты. Ежедневный многократный контроль показателей центральной гемодинамики на протяжении пяти суток позволил проводить дифференцированное применение инотропных и вазопрессорных препаратов, что привело к стабилизации гемодинамики. При отлучении от искусственной вентиляции легких осуществляли анализ газового состава венозной и артериальной крови. Для полного отключения от респиратора пациенту потребовалось проведение трахеостомии. Пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии на 32-е сутки. Через 2 месяца он отмечает хорошее качество жизни, оцененное с помощью опросника EQ-5D.

Заключение. При инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком, применение инвазивного мониторинга гемодинамики способствует выбору оптимальной лечебной тактики. Многократный контроль показателей центральной гемодинамики позволяет прогнозировать течение заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиогенный шок, инвазивный мониторинг гемодинамики.

THE APPLICATION OF INVASIVE HEMODYNAMIC MONITORING IN PATIENTS WITH CARDIOGENIC SHOCK

S. A. Tochylo, Yu. G. Nikiforova, M. V. Reznikov

Mogilev Regional Hospital

Objective: to analyze our own experience of intensive care in a patient in the state of cardiogenic shock under the control of invasive hemodynamic monitoring.

Material and methods. The article presents a clinical case of treatment of a 57-year old patient with acute myocardial infarction of the left ventricular posterior wall complicated by ventricular fibrillation, cardiogenic shock, and respiratory distress syndrome. During the monitor control of the patient's state, invasive hemodynamic monitoring according to PiCCO technology was additionally used. The complex treatment of the patient involved the application of inotropic and vasopressor drugs, maintaining of fluid balance, artificial lung ventilation.

Results. Daily repeated control over central hemodynamics parameters for five days made it possible to apply inotropic and vasopressor drugs differentially, which led to the stabilization of hemodynamics. When the patient was disconnected from the artificial lung ventilation, his venous and arterial blood were tested. To be completely disconnected the patient had to undergo respirator tracheostomy. The patient was discharged in a satisfactory condition on the thirty-second day. Two months later, the patient's quality of life was assessed by the questionnaire EQ-5D as good.

Conclusion. The application of invasive hemodynamic monitoring in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock favors the choice of the optimal treatment tactics. Repeated control over central hemodynamic parameters makes it possible to predict the course of the illness.

Key words: myocardial infarction, cardiogenic shock, invasive hemodynamic monitoring.

Согласно классическому определению, кардиогенный шок представляет собой прогрессирующую острую левожелудочковую недостаточность [1–4]. Стойкое снижение сердечного выброса сопровождается увеличением давлений наполнения сердца, требует фармакологической и, возможно, механической поддержки сократительной способности сердца и компенсаторно вызывает повышение системного сосудистого сопротивления [1, 3, 4, 5]. Однако в последнее время ряд авторов указывает на то, что кардиогенный шок в 15–23 % случаев сопровождается признаками синдрома системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной недостаточности, что сопряжено с высокой летальностью [1, 2, 6, 7, 8].

Приводим клинический случай: пациент М., 57 лет, вес 90 кг, рост 176 см, с 10.05.14 г. по 12.06.14 г. находился на лечении в Могилевской областной больнице. Поступил в приемное отделение 10.05.14 г. в 11.50 с диагнозом: «ИБС: крупноочаговый инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка» от 10.05.14 г. В 12.10–13.30 выполнена коронарография: стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии во II сегменте до 80 %, огибающая ветвь — диффузное поражение без выраженных стенозов, правая коронарная артерия (ПКА) — окклюзия во II сегменте. Консилиум в операционной по результатам коронарографии выставил показания к проведению оперативного вмешательства — первичной ангиопластики ПКА. Однако многократные попытки ангиопластики эффекта не дали: восстановить проходимость ПКА не удалось. Пациент госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации.

В дальнейшем состояние больного с отрицательной динамикой: в 15.45 появилась боль за грудиной, выполнено обезболивание раствором морфина 1 % — 1 мл внутривенно; в 16.30 развилась преходящая атриовентрикулярная блокада, пациенту установлен временный электрокардиостимулятор; в 19.50 на кардиомониторе зарегистрирована фибрилляция желудочков, начаты реанимационные мероприятия, которые продолжались в течение 35 минут. На фоне непрямого массажа сердца проводилось 5 разрядов дефибрилляции мощностью 360 Дж. Произведена интубация трахеи с дальнейшим переводом пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с поддержкой по давлению. После успешной сердечно-легочной реанимации налажено титрование дофамина в дозе 9,3 мкг/кг/мин, норадреналина — 0,11 мкг/кг/мин. Произведено обезболивание путем внутривенного введения морфина 1 % — 1 мл, в дальнейшем проводилась седация путем титрования диазепама в дозе 0,25 мг/кг/час. Учитывая крайне нестабильное состояние пациента, высокие дозы вазопрессорных и инотропных препаратов,

принято решение о необходимости инвазивного мониторинга гемодинамики, который проводился с 12.05.14 г. по 16.05.14 г. с использованием методики PiCCO с помощью монитора BeneViewT8 (Mindray, Китай). При этом нами выделено 5 этапов: 1-е сутки применения PiCCO (12.05.14 г.), 2-е сутки применения PiCCO (13.05.14 г.) и т. д. В течение каждого этапа производилось 32–36 измерений показателей центральной гемодинамики, нами рассчитаны их средние значения.

Цель исследования

Проанализировать собственный опыт проведения интенсивной терапии у пациента в состоянии кардиогенного шока под контролем инвазивного мониторинга гемодинамики.

Технология PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output) — непрерывный мониторинг сердечного выброса на основе анализа пульсовой волны) сочетает в себе 2 метода: транспульмональной термодилуции и анализа формы пульсовой волны, что суммарно дает двухкомпонентный мониторинг [1, 6, 9]. Комплексное применение данных методов позволяет оценить объемную преднагрузку, сократительную способность миокарда, управление постнагрузкой, количество жидкости в интерстиции легких [1, 6, 10].

При анализе состояния гемодинамики на 1-е сутки с помощью мониторинга PiCCO установлено, что у пациента имеется низкий сердечный индекс — 2,1–2,6 л/мин/м², высокий индекс глобального конечно-диастолического объема — 930–1100 мл/м², высокий индекс внутригрудного объема крови — 1079–1378 мл/м², высокий индекс внесосудистой воды в легких — 9,6–10,8 мл/кг. В связи с этим основными направлениями интенсивной терапии были: поддержка гемодинамики инотропными, вазопрессорными препаратами и контроль баланса жидкости.

Учитывая крайне нестабильную гемодинамику, пациенту проводилось непрерывное измерение инвазивного артериального давления с помощью катетера, расположенного в бедренной артерии. Благодаря применению вазопрессорных и инотропных препаратов инвазивное артериальное давление поддерживалось в режиме нормотензии. Данные о дозах применяемых инотропных и вазопрессорных препаратов представлены в таблице 1. На фоне проводимого лечения отмечалось постепенное снижение вазопрессорной и инотропной поддержки. После 16.05.2014 г. гемодинамику удалось полностью стабилизировать.

Также в таблице 1 представлены показатели центральной гемодинамики. При их оценке видно, что сердечный индекс практически не изменялся и искусственно поддерживался в пределах нормы на нижней границе (3,0–3,4 л/мин/м²), однако если на 1-е сутки поддержание сердечно-

го индекса обеспечивалось благодаря компенсаторной тахикардии, то на 3–5-е сутки благодаря увеличению ударного объема, что привело к снижению частоты сердечных сокращений на 25 %. Изначально на 1-е сутки, гемодинамика поддерживалась дофамином и норадреналином. На 2-е сутки к лечению добавлен добутамин, что позволило добиться снижения дозы дофамина в 2 раза и норадреналина в 1,25 раза, а также привело к увеличению индекса ударного объема на 3–5-е сутки и снижению индекса системного сосудистого сопротивления на 3–5-е сутки по сравнению с исходным. Показатели преднагрузки (индекс глобального конечно-диастолического объема, индекс внутригрудного объема крови) были повышены на протяжении всех этапов. В связи с этим пациенту проводилось титрование изосорбида динитрата в дозе 11,1 мкг/кг/час.

Коррекция доз симпатомиметиков под контролем показателей центральной гемодинамики позволила достичь целевых показателей: вари-

Таблица 1 — Показатели центральной гемодинамики и дозы вводимых симпатомиметиков

Показатели	1-е сутки, n = 34	2-е сутки, n = 36	3-и сутки, n = 36	4-е сутки, n = 34	5-е сутки, n = 32
СИ, л/мин/м ²	3,03 ± 0,75	3,43 ± 0,67	3,4 ± 0,71	3,4 ± 0,54	3,43 ± 1,0
ИУО, мл/м ²	33,45 ± 7,7	33,7 ± 8,5	45,5 ± 7,0	43,8 ± 7,5	47,5 ± 7,1
ЧСС, уд/мин	87,9 ± 5,9	88,4 ± 7,4	80,0 ± 6,3	65,7 ± 5,6	61,5 ± 5,9
ГКДИ, мл/м ²	931,7 ± 81,6	896,6 ± 70,6	937,9 ± 115,4	976,9 ± 110,8	994,5 ± 117,5
ИВГК, мл/м ²	1164,6 ± 115,9	1120,4 ± 88,7	1172,4 ± 104,3	1110,6 ± 114,0	1243,0 ± 122,0
ИССС, кПа·с·м ² /л	3006,0 ± 322,5	2601,7 ± 376,7	2138,5 ± 216,2	1018,5 ± 228,7	2044,0 ± 321,0
ИВВЛ, мл/кг	9,6 ± 0,6	10,2 ± 0,8	9,7 ± 0,8	11,5 ± 0,8	11,8 ± 0,8
Симпатомиметики, мкг/кг/мин	Дофамин — 9,3 Норадреналин — 0,15	Дофамин — 4,5 Норадреналин — 0,12 Добутамин — 2,3	Дофамин — 3,7 Норадреналин — 0,07 Добутамин — 2,3	Дофамин — 1,9 Норадреналин — 0,05 Добутамин — 2,3	Дофамин — 1,9 Норадреналин — 0,05

Примечание. СИ — сердечный индекс, ИУО — индекс ударного объема, ЧСС — частота сердечных сокращений, ГКДИ — индекс глобального конечно-диастолического объема, ИВГК — индекс внутригрудного объема крови, ИССС — индекс сердечно-сосудистого сопротивления, ИВВЛ — индекс внесосудистой воды в легких.

Таблица 2 — Суточный баланс жидкости, показатели калия и осмоляльности плазмы

Сутки	Лазикс	Перелито, мл	Энтерально, мл	Диурез, мл	Калий (утро-вечер), ммоль/л	Осмоляльность (утро-вечер), мосмоль/кг
1-е	—	500	1000	1850	3,9–4,2	291,6–288
2-е	80 мг	1300	2000	4000	3,8–4,3	287,6–284,3
3-и	—	700	2000	2050	3,4–3,5	284,5–288,3
4-е	40 мг	700	2000	2800	3,3–3,7	285,1–283,3
5-е	—	900	2000	2200	3,9–3,4	289–285,1

При этом важным направлением интенсивной терапии явилось проведение ИВЛ с коррекцией ее параметров под тщательным контролем показателей кислотно-основного состояния и газового состава крови. Результаты представлены в таблице 3. На 1-е сутки парциальное давление кислорода артериальной крови (PaO₂) составило 70,5 мм рт. ст., сатурация кислородом артериальной крови (SaO₂) — 93,4 %, парциальное давление углекислого газа артериальной крови (PaCO₂) — 54,5–49,7 мм рт. ст. В дальнейшем PaO₂ поддер-

жительность ударного объема была < 10 %, глобальная фракция выброса увеличилась с 20,1 ± 1,24 % на 1-е сутки до 23,7 ± 1,28 % на 4-е сутки, индекс сердечной функции увеличивался с 3,4 ± 0,23 л/мин на 1-е сутки до 4,3 ± 0,39 л/мин на 4-е сутки.

Контроль баланса жидкости проводился с целью поддержания «нулевого» или «отрицательного» баланса, данные представлены в таблице 2. Баланс поддерживался ежедневной коррекцией инфузионной терапии, введением верошпирона (через назогастральный зонд) и внутривенным дробным введением фуросемида под контролем индекса внесосудистой воды в легких. При этом контролировались и при необходимости корректировались уровень калия и осмоляльность плазмы крови.

Клиническая смерть с проведением сердечно-легочной реанимации на протяжении 35 минут способствовала развитию респираторного дистресс-синдрома. Это проявлялось задержкой внесосудистой воды в легких (таблица 1), удаление которой потребовало длительной терапии даже на фоне стабилизации гемодинамики.

живали в пределах 85,5–110 мм рт. ст., SaO₂ — 94,4–98,9 %, PaCO₂ — 41,4–31,4 мм рт. ст. К 4-м суткам удалось существенно снизить объем респираторной поддержки, в частности, отмечено снижение содержания кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) до 50–40 %. Данный этап также характеризуется нормализацией уровня лактата, что сопровождалось снижением в 3 раза по сравнению с исходным индекса сердечно-сосудистого сопротивления (таблица 1).

Дыхательный коэффициент (отношение PaO_2 к FiO_2) на 1-е сутки составлял 117,5–164,6 ед., на 2-е — 165–168,3 ед., на 3-и — 180–183,3 ед., на 4-е — 212–260 ед., на 5-е — 267,5–250 ед.

То есть отмечается постепенное повышение данного показателя, что свидетельствует о регрессе респираторного дистресс-синдрома.

Таблица 3 — Показатели кислотно-основного состояния, кислородный статус пациента и применяемые параметры искусственной вентиляции легких

Показатели		1-е сутки (утро/вечер)	2-е сутки (утро/вечер)	3-и сутки (утро/вечер)	4-е сутки (утро/вечер)	5-е сутки (утро/вечер)
pH, единиц		7,32–7,35	7,41–7,56	7,54–7,55	7,52–7,43	7,45–7,38
PaCO_2 , мм рт. ст.		54,5–49,7	43,9–35,5	34,5–39	33,8–34,4	43,3–31,4
BE, ммоль/л		1,3–1,9	3,1–3,9	2,3–1,8	1,4–2,5	0,5–(-1,3)
SaO_2 , %		93,4–97,6	94,4–97,5	95,6–98,4	97,4–98,9	98,4–97,8
PaO_2 , мм рт. ст.		70,5–85,8	99–101	108–110	106–104	107–100
SvO_2 , %		73,4–83,2	79,5–67,3	76–80,9	78,6–77,4	74,3–76,6
Лактат, ммоль/л		2,5–2,0	2,2–1,4	2,3–1,4	1,1–0,9	1,4–0,9
Параметры ИВЛ	FiO_2 , %	60	60	60	50–40	40
	PEEP, мбар	6	6	5	4	4
	I:E	1:1,5	1:1,5	1:1,5	1:2	1:2
	Рпод., мбар	20	18	18	18	16

Примечание. pH — водородный показатель, PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа артериальной крови, BE — избыток оснований, SaO_2 — насыщение (сатурация) кислородом артериальной крови, PaO_2 — парциальное давление кислорода артериальной крови, SvO_2 — насыщение (сатурация) кислородом венозной крови, FiO_2 — содержание кислорода во вдыхаемой смеси, PEEP — положительное давление в конце выдоха, I:E — соотношение вдоха к выдоху, Рпод. — давление аппаратной поддержки

В дальнейшем после стабилизации гемодинамики седативная терапия была прекращена. Пациент пришел в ясное сознание, понимал обращенную речь, выполнял простые просьбы, однако оставался зависимым от ИВЛ. Из трахеи санировалось большое количество мокроты. Диагностирован двухсторонний гнойный эндобронхит, очаги гиповентиляции и ателектазов в легких. Неоднократно выполнялась санационная фибробронхоскопия. 21.05.2014 г. пациенту произведена трахеостомия. ИВЛ продолжена через трахеостомическую канюлю. Отлучение от ИВЛ осложнялось тем, что пациент не мог самостоятельно эффективно эвакуировать мокроту. 23.05.2014 г. пациент переведен на спонтанное дыхание через трахеостомическую канюлю, 26.05.2014 г. — трахеостомическая канюля удалена, рана зажила первичным натяжением. 30.05.2014 г. пациент переведен в кардиологическое отделение в состоянии средней тяжести, а 12.06.2014 г. — выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Пациент опрошен лечащими врачами 19.08.14 г. с помощью опросника EQ-5D. Установлено, что он не испытывает трудностей при ходьбе и уходе за собой, привычная повседневная деятельность дается ему без труда. Пациент не испытывает боль, тревогу или депрессию. Периодически его беспокоит чувство дискомфорта в шее в месте стояния трахеостомической канюли. По 100-балльной шкале свое здоровье пациент оценил в 91 балл. Получено информированное согласие на публикацию клинического случая в научных и обучающих целях.

Анализируя данные литературных источников [2–5, 8–11] и приведенный клинический случай, можно сделать следующие **выводы**:

1. Мониторинг центральной гемодинамики позволяет дифференцированно подходить к выбору вазопрессорных, инотропных препаратов, подбору их доз при кардиогенном шоке, а также способствует уменьшению нежелательных побочных эффектов от применения высоких доз данных препаратов.

2. Применение в комплексе двух методов: транспульмональной термодилуции и анализа пульсовой волны — дает возможность оценить объемную преднагрузку, сократительную способность миокарда в непрерывном режиме, показатели постнагрузки и количество жидкости в интерстиции легких, проводить наблюдение за реакцией сердца на волемическую нагрузку и использование вазопрессорных и инотропных препаратов.

3. Показатели вариабельности ударного объема и пульсовой волны дают возможность определения скрытой гиповолемии на фоне проведения ИВЛ.

4. Снижение значения показателя внесосудистой воды в легких путем коррекции проводимой инфузионной терапии и назначения диуретиков позволило сократить сроки ИВЛ и тем самым улучшить исход заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кузьков, В. В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография / В. В. Кузьков, М. Ю. Киров. — Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2008. — С. 224.
2. Сайганов, С. А. Гемодинамическая характеристика острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда правого и левого желудочков / С. А. Сайганов, Ю. Н. Гришкин // Журнал сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11, № 3. — С. 148–152.

3. Fluid therapy and acute kidney injury in cardiogenic shock after cardiac arrest / C. Adler [et al.] // *Resuscitation*. — 2013. — Vol. 84, № 2. — P. 194–199.
4. Evaluation of cardiac function index as measured by transpulmonary thermodilution as an indicator of left ventricular ejection fraction in cardiogenic shock [Electronic resource] / J. Perny [et al.] // *BioMed Research International*. — 2014. — doi: 10.1155/2014/598029 — Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071812>. — Date accessed: 24.03.2015.
5. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children / F. Proulx [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. — 2011. — Vol. 12, № 4. — P. 459–466.
6. Руководство по кардиоанестезиологии / А. А. Бунятян [и др.]; под ред. А. А. Бунятяна, Н. А. Трековой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — 688 с.
7. Лебединский, К. М. Анестезия и системная гемодинамика / К. М. Лебединский. — СПб.: Человек, 2000. — 200 с.
8. Ермолаев, Е. И. Инвазивный мониторинг гемодинамики у пациентов с осложненным острым инфарктом миокарда / Е. И. Ермолаев, Е. Е. Зотов // *Эфферентная терапия*. — 2011. — Т. 7, № 3. — С. 31–32.
9. Ржеутская, Р. Е. Изменения параметров центральной гемодинамики при тяжелой черепно-мозговой травме / Р. Е. Ржеутская // *Новости хирургии*. — 2011. — Т. 19, № 6. — С. 101–105.
10. Arterial pulse pressure variation predicting fluid responsiveness in critically ill patients / J. O. Jr. Auler [et al.] // *Shock*. — 2008. — Vol. 30, Suppl 1. — P. 18–22.
11. Грачев, С. С. Возможность неинвазивного мониторинга показателей центральной гемодинамики в отделении интенсивной терапии и реанимации / С. С. Грачев, С. В. Евтушенко // *Медицинский журнал*. — 2013. — № 2. — С. 76–79.

Поступила 12.03.2015

УДК 616.5-001/-002:616.155.34

КЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА СИНДРОМА СВИТА

Г. В. Драгун, С. А. Сохар, Н. Н. Шибаяева

Гомельский государственный медицинский университет

Представлен обзор литературы по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению синдрома Свита. Описан клинический случай заболевания с типичными клиническими проявлениями синдрома Свита. Диагноз подтвержден на основании патогистологического исследования пораженной кожи.

Ключевые слова: синдром Свита, этиология, патогенез, клинические формы, диагностика, терапия.

THE CLASSICAL FORM OF SWEET'S SYNDROME

G. V. Dragun, S. A. Sokhar, N. N. Shibayeva

Gomel State Medical University

The paper presents a review of publications on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of Sweet, s syndrome. It describes a clinical case with typical clinical manifestations of Sweet,s syndrome. The diagnosis was verified by clinical findings and pathohistological examination of the affected skin.

Key words: Sweet, s syndrome, etiology, pathogenesis, clinical forms, diagnosis, therapy.

Синдром Свита (*син.*: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, острый лихорадочный дерматоз) МКБ-Х 10.L98.2 — редкое заболевание из группы нейтрофильных дерматозов, характеризующееся рецидивирующим течением, болезненными ярко-красными папулами и воспалительными бляшками, сосцевидными возвышениями, лихорадкой артралгией и нейтрофильным лейкоцитозом [1].

Распространенность заболевания составляет 1–9 случаев на 1 млн населения. В литературных источниках описано несколько сотен случаев заболевания синдромом Свита [2]. В Республике Беларусь их зарегистрировано только несколько.

Болеют чаще женщины в возрасте от 30 до 60 лет (80–90 % случаев). Однако синдром Свита наблюдается также у людей молодого возраста и у детей [1, 2]. Самые юные пациенты — бра-

тья, у которых дерматоз развился в возрасте 10 и 15 дней жизни [2].

Это заболевание имеет три клинические формы: классическая, или идиопатическая, ассоциированная с онкологическими заболеваниями, лекарственная [2, 3].

Классический вариант синдрома Свита может ассоциироваться с инфекцией верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, а также с беременностью [2, 4, 5].

Случаи синдрома Свита, ассоциированного с онкологическим заболеванием крови, чаще связаны с острым миелогенным лейкозом. Среди солидных опухолей часто встречается рак молочной железы и желудочно-кишечного тракта [3, 5].

Лекарственный вариант синдрома Свита чаще развивается после приема гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [6, 7]. Однако есть данные о его возникновении при

употреблении других лекарств, таких как миноциклин, гидралазин, фуросемид [2].

На патогенез синдрома Свита влияет много факторов. Предполагается, что в основе заболевания лежит септический процесс, который сопровождается лихорадкой и периферическим лейкоцитозом. Этиологическим фактором может являться бактериальная инфекция, поскольку у большинства пациентов с классической формой синдрома Свита за 1–3 недели до развития кожных проявлений наблюдается инфекция верхних дыхательных путей или ангина, которые протекают с лихорадкой. Другим аргументом в пользу бактериальной инфекции является улучшение состояния пациентов с синдромом Свита, развившемся на фоне иерсиниоза при приеме системных антибиотиков [2, 4, 5].

Синдром Свита может развиваться при реакции гиперчувствительности к бактериальным, вирусным или опухолевым антигенам. На это указывают гистопатологические изменения и течение заболевания. Данная гипотеза подтверждается быстрым уменьшением выраженности симптомов и разрешением кожных очагов в ответ на кортикостероиды [5, 6].

С другой стороны, прямую или косвенную роль в развитии симптомов и очагов могут играть цитокины. Потенциальными цитокинами, участвующими в патогенезе синдрома Свита, считаются гранулоцитарно-макрофагально колониестимулирующий фактор, интерфероны, интерлейкин-1, интерлейкин-3, интерлейкин-6 и интерлейкин-8 [2, 5].

Обсуждается участие в патогенезе синдрома Свита лейкоцитарных механизмов, дендритов дермы, циркулирующих аутоантител, иммунных комплексов и цитокинов. Комплемент, по-видимому, не играет роли в процессе заболевания [2].

Кожные высыпания обычно сопровождаются высокой лихорадкой и лейкоцитозом. Лихорадка может предшествовать поражению кожи, но может возникать одновременно с высыпаниями и сохраняться в течение всего периода дерматоза. К другим признакам синдрома Свита относятся артралгия, головная боль и миалгия [1, 2, 5].

Высыпания располагаются чаще всего на лице, шее, руках и ногах; кожа туловища поражается реже. Кожные очаги при синдроме Свита возникают в форме болезненных, красных или лилово-красных папул или узлов. Высыпания могут появляться в виде единичного очага или множественных поражений и часто располагаются асимметрично. Выраженный отек очагов приводит к тому, что они выглядят прозрачными и напоминают везикулы; это состояние описывается как иллюзия везикуляции. На более поздних стадиях в центре этих

образований начинается разрешение, которое приводит к картине кольцевидных или дугообразных очагов. Очаги могут быть буллезными, подвергаться изъязвлению у пациентов с синдромом Свита, развившемся на фоне онкологического заболевания. Высыпания увеличиваются в течение дней и недель, а затем могут сливаться и образовывать неправильной формы бляшки с четкими границами. Очаги разрешаются спонтанно или после лечения, не оставляя рубцов. Примерно у 1/3–2/3 пациентов возможны рецидивы заболевания, при этом сыпь обычно возникает на том же самом месте [2, 5]. С дерматозом ассоциируется патергия кожи. Она проявляется, когда очаги синдрома Свита развиваются на месте повреждения кожных покровов. К таким местам относятся участки проведения процедур, например, биопсий, венозных пункций [2, 5]. Сюда же относят места укусов насекомых и кошачьих царапин [2, 5], зоны проведения лучевой терапии [2].

Синдром Свита может развиваться как пустулезный дерматоз [2, 3, 5]. Очаги появляются в форме крошечных пустул, расположенных поверх папул, или же в форме пустул на эритематозном фоне [2].

Кожные очаги при подкожном синдроме Свита обычно имеют вид эритематозных болезненных узлов на конечностях [2, 6]. Они часто имитируют узловатую эритему, для установления точного диагноза необходимо патогистологическое исследование.

К внекожным проявлениям при синдроме Свита относят поражение костей, центральной нервной системы, органов зрения и слуха, почек, кишечника, печени, сердца, легких, полости рта, мышц и селезенки [2, 7, 8]. Имеются данные о связи дерматоза и стерильного остеомиелита у детей. Частота поражения глаз при классическом синдроме Свита переменна, а при ассоциированной с онкологическим заболеванием форме дерматоза, также как и при лекарственной, глаза поражаются редко. И наоборот, поражение слизистой оболочки полости рта в виде язв чаще наблюдается у пациентов с синдромом Свита, ассоциированным с гематологическими заболеваниями, и редко у больных классической формой синдрома [2, 4, 7].

Диагностические критерии синдрома Свита приведены в таблице 1 [8].

Для постановки диагноза необходимо наличие двух главных и двух дополнительных критериев.

Диагностика синдрома Свита в практике дерматолога сопряжена с большими трудностями. Пациентов наблюдают по поводу других заболеваний кожи (многоформная эритема, токсикодермия, узловатая эритема, панникулит и др.).

Таблица 1 — Диагностические критерии синдрома Свита

Главные диагностические критерии	Дополнительные диагностические критерии
<ul style="list-style-type: none"> • внезапное возникновение болезненных темно-красного цвета папул и бляшек; • дермальный инфильтрат из нейтрофильных гранулоцитов без признаков лейкоцитокластического васкулита 	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка или предшествующая инфекция; • нейтрофильный лейкоцитоз; • ассоциация с артралгиями, конъюнктивитами или миальгиями; • быстрое улучшение после приема кортикостероидов и отсутствие эффекта при приеме антибиотиков; • положительная патергическая проба

Приводим наше наблюдение.

Больная М., 49 лет, обратилась в районный кожно-венерологический кабинет (КВК) с жалобами на повышение температуры до 39 °С, озноб, недомогание, головную боль, высыпания. За 1 месяц до высыпаний отмечает ОРВИ.

Госпитализирована в хирургическое отделение центральной районной больницы, где получала лечение: цефазолин по 1,0 внутримышечно 2 раза в сутки в течение 2 дней, с 3-го дня назначен преднизолон 30 мг внутривенно капельно, цефтриаксон внутривенно 3 раза в день, после чего температура снизилась через сутки до субфебрильной.

Направлена в Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер (ГОККВД) с диагнозом: «Многоформная экссудативная эритема», где в стационаре назначен преднизолон 90 мг/сутки, юнидокс солютаб 0,1 по 1 таблетке 2 раза в день, раствор дипроспана 1,0 внутримышечно на 6-й день стационарного лечения. На 3-й день лечения преднизолоном высыпания стали регрессировать. На 8-й день больная была выписана с улучшением.

Через 3 дня отмечает появление новых высыпаний на тех же местах, где и ранее, болезненные при надавливании. Поступила повторно в ГОККВД, где было назначено лечение: преднизолон 90 мг внутримышечно утром, преднизолон 5 мг 4 таблетки в обед, следующие 2-е суток преднизолон 60 мг внутримышечно утром, затем последующие 2 дня преднизолон 30 мг

внутримышечно утром; магния сульфат, клемастин, калия оротат. Наружно применяли мазь синафлан. На 2–3-й день назначенного лечения высыпания стали регрессировать. На 16-й день больная выписана из стационара, при этом ей рекомендовано продолжать прием преднизолона ежедневно в дозе 20 мг.

Обострение процесса было отмечено уже через несколько дней (появились высыпания практически на тех же местах, болезненные при пальпации, боли в голеностопных суставах). Дана консультация по телефону врачу-дерматологу КВК. Назначен преднизолон — 40 мг в сутки со снижением дозы и полной отменой в течение 2 месяцев. На 2-е сутки после приема 40 мг преднизолона высыпания стали регрессировать, болезненность в голеностопных суставах прошла. В процессе лечения при переходе на 20 мг преднизолона — новое обострение.

При осмотре: патологические изменения кожи носят распространенный характер. Элементы сыпи склонны к группировке, в некоторых регионах расположены асимметрично. На коже лица, преимущественно лба, век правого глаза, височной области (рисунок 1), груди, верхней части спины (рисунки 2-3), кистей (рисунок 4), правой голени определяются папулы, бляшки красного и красно-синюшного цвета, «сочные» на вид, некоторые — псевдовезикулярные (напоминают везикулу или пузырь), в том числе с корочкой в центральной части, болезненные и плотные при пальпации.



Рисунок 1 — Высыпания на коже лица носят асимметричный характер



Рисунок 3 — При пальпации высыпания плотные, болезненные

Рисунок 2 — Высыпания на коже спины в виде псевдовезикул



Рисунок 4 — На коже указательного пальца правой кисти плотная и болезненная бляшка красного цвета, возникшая после микротравмы (феномен патергии)

На основании анамнеза, жалоб, клинических проявлений предположительно был выставлен диагноз: «Синдрома Свита».

Для уточнения диагноза с согласия больной под местной анестезией проведена биопсия кожи с очага поражения на плече.

Результаты патогистологического исследования (рисунки 5–9): эпидермис в воспалительный процесс не вовлечен. Слабовыраженный акантоз, очаговая вакуолизация клеток шиповатого слоя. Определяются очаговые мелко-

фокусные субэпидермальные пузыри с выходом нейтрофилов в их просвет. Дерма: сосочковый слой разрыхлен, отечен; выраженная полиморфноклеточная инфильтрация как диффузно, так и периваскулярно; инфильтрат проникает в гиподерму; в клеточном составе инфильтрата в равной степени присутствуют лейкоциты, лимфоциты, мононуклеары в меньшей степени; диффузно по инфильтрату наблюдается лейкоклазия. Заключение: гистологическая картина соответствует синдрому Свита.

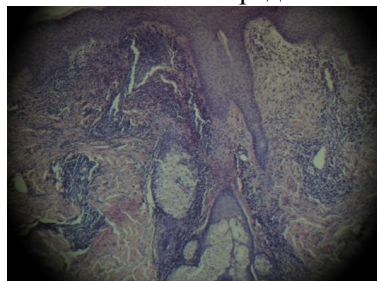


Рисунок 5 — Обзорная фотография пораженного участка кожи. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×120

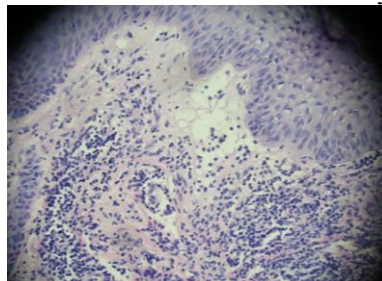


Рисунок 6 — Эпидермис интактен. Густоклеточная полиморфноядерная инфильтрация дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение×120

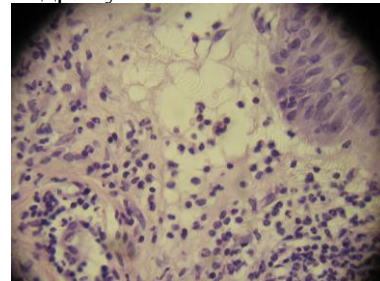


Рисунок 7 — Формирование субэпидермальных пузырей с выходом в них нейтрофилов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение×120

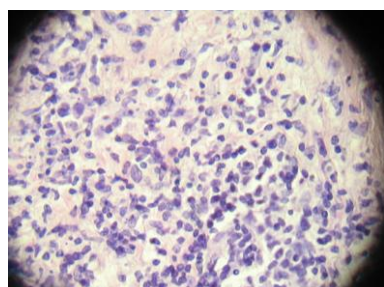


Рисунок 8 — Среди клеточного инфильтрата диффузная лейкоклазия (ядерная пыль в виде мелких гиперхромных фрагментов неправильной формы). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

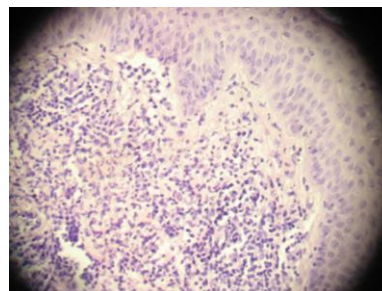


Рисунок 9 — Выявленная полиморфноядерная инфильтрация локализуется, преимущественно, в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение×400

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: Эр. — $4,08 \times 10^{12}$ г/л; Нв — 132 г/л; Л. — 10×10^9 г/л; нейтрофилы: п — 15; с — 71; л — 12; м — 1; э — 1; СОЭ — 24 мм/ч. В общем анализе мочи отклонений от нормы нет.

Биохимические показатели: глюкоза крови — 4,0 ммоль/л; белок общий — 66 г/л; билирубин общий — 7,6 мкмоль/л; АлАТ — 37; АсАТ — 29; С-реактивный белок — отр.; серомукоид — 0,23 г/л.

Серологическое исследование на токсоплазмоз: IgM к токсоплазме гондии — не выявлен, IgG выявлен > 200 МЕ/мл.

LE-клетки не обнаружены (трижды). Антинуклеарные антитела не выявлены.

Проведены консультации: терапевтом, гематологом, гинекологом, маммологом, инфекционистом, проктологом, эндокринологом.

Рентгенография органов грудной клетки: органы грудной клетки без патологии. ФГДС: гастрит хронический поверхностный, ремиссия. Колоноскопия: хронический поверхностный левосторонний колит. УЗИ молочных желез: признаки диффузной мастопатии. УЗИ яичников: единичные кисты в яичниках. УЗИ щитовидной железы: многоузловой зоб.

Учитывая течение заболевания, пациентки рекомендовано один раз в полгода проходить углубленное обследование с целью исключения
Таблица 2 — Системная терапия синдрома Свита

ния онкологической патологии и системных заболеваний крови.

Системная терапия синдрома Свита приведены в таблице 2 [2].

Терапия кортикостероидами в настоящее время является основным методом лечения синдрома Свита [1, 2]. Назначение системных кортикостероидов приводит к улучшению симптомов и разрешению очагов. Пациентам с резистентной формой заболевания может потребоваться ежедневная внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном. Местное или внутриочаговое применение кортикостероидов эффективно при лечении хорошо отграниченных очагов [9].

Системные препараты второй линии применяются после лечения препаратами выбора первой линии, которые не оказали эффекта.

У отдельных пациентов с синдромом Свита состояние улучшалось после приема системных антибиотиков. Это были пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (которые получали метронидазол) [2], и больные с сопутствующей иерсениозной или хламидийной инфекцией [2, 9]. Кроме того, описаны отдельные случаи эффективного лечения синдрома Свита другими препаратами: интерфероном-альфа [2], ацитретинном [8], инфликсимабом [2, 9], пентоксифиллином [2, 6].

Выбор	Препарат	Доза
Первый	Преднизолон	1 мг/кг/сут. однократно per os по утрам. На протяжении 4–6 недель дозу постепенно снижают до 10 мг/сутки; однако некоторым пациентам требуется 2–3 месяца лечения.
	Метилпреднизолона сукцинат	Внутривенно (до 1000 мг/сутки) в течение одного часа ежедневно на протяжении 3–5 дней. Затем следует прием per os с постепенным снижением дозы кортикостероида или другого иммуносупрессивного препарата.
	Иодид калия	Назначают per os в форме таблеток 3 раза в день (ежедневная доза 900 мг), или в форме раствора йодида калия (1 г/мл воды), или раствор Люголя, начиная с дозы 3 капли три раза в день и увеличивая дозу на одну каплю три раза в день; окончательная доза составляет от 21 капли/день (1050 мг) до 30 капель/день (1500 мг)
Второй	Индометацин	Назначают per os в суточной дозе 150 мг в течение 7 дней, а затем 100 мг в течение 14 дней.
	Циклоспорин	Начальная доза per os составляет от 2 мг/кг/сутки до 4 мг/кг/сутки.
	Дапсон	Начальная доза per os составляет от 100 мг/кг/сутки до 200 мг/кг/сутки

Симптомы и очаги у некоторых больных с классической формой заболевания разрешаются без какого-либо лечения. У пациентов с синдромом Свита на фоне онкологического заболевания успешное лечение рака иногда приводит к раз-

решению дерматоза [2]. Подобным же образом отмена провоцирующего лекарства у пациентов с лекарственным синдромом Свита обычно влечет за собой разрешение синдрома [9].

Синдром Свита может рецидивировать как после спонтанной ремиссии, так и после клинического разрешения, достигнутого в результате проведенной терапии. Рецидивы синдром Свита чаще встречаются у онкологических пациентов. Повторное возникновение дерматоза может указывать на паранеопластический синдром.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адашкевич, В. П. Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные / В. П. Адашкевич, О. П. Мяделец. — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Из-во НГМА, 2001. — С. 224–226.
2. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / В. Клаус [и др.]. — М.: БИНОМ: Из-во Панфилова, 2012. — Т. 1. — С. 314–321.

3. Cohen, P. R. Sweet's syndrome revisited. A review of disease concepts / P. R. Cohen, R. Kurzrock // *Int J Dermatol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 761.
4. Cohen, P. R. Sweet's syndrome revisited. A review of disease concepts / P. R. Cohen, R. Kurzrock // *Int J Dermatol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 763.
5. Cohen, P. R. Neutrophilic dermatoses occurring in oncology patients. / P. R. Cohen // *Int J Dermatol.* — 2007. — Vol. 46. — P. 106.
6. Cohen, P. R. Sweet's syndrome: A review of current treatment options / P. R. Cohen, R. Kurzrock // *Am J Clin Dermatol.* — 2002. — Vol. 106. — P. 117.
7. Drug-induced Sweet's syndrome / M. Saez [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 233.
8. Адашкевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адашкевич. — М.: Медицинская книга, 2004. — С. 222.
9. Sweet, R. An acute febrile neutrophilic dermatosis / R. Sweet // *Br J Dermatol.* — 1964. — Vol. 10, № 76. — P. 349.

Поступила 24.04.2015

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.155.1-076

АСМ-ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ЭРИТРОЦИТОВ НА ОСНОВЕ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКОГО ОБРАЗА КЛЕТОЧНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

М. Н. Стародубцева, Е. В. Воропаев, Д. Р. Петренёв, В. М. Мицура, Н. И. Егоренков

Гомельский государственный медицинский университет

С помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ) можно создавать как геометрический образ поверхности объекта, так и ее физико-механический образ, составленный из набора АСМ-параметров. Изучено изменение физико-механического АСМ-образа поверхности эритроцитов при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей и циррозе печени, а также при старении эритроцитов *in vitro*. АСМ-образы поверхности клеток построены на основе данных, полученных при ее сканировании в контактном режиме, и включают фрактальную размерность и статистические параметры распределения по клеточной поверхности латеральных сил (сил трения скольжения между острием АСМ-зонда и поверхностью образца). Полученные данные показывают эффективность использования физико-механического образа поверхности эритроцитов для раннего выявления изменения их функций и прогноза возможных нарушений в системе кровообращения.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, физико-механические свойства поверхности клетки, патология клеток крови, эритроциты.

AFM DIAGNOSTICS OF ERYTHROCYTE PATHOLOGY BASED ON THE PHYSICAL AND MECHANICAL IMAGE OF CELL SURFACE

M. N. Starodubtseva, E. V. Voropayev, D. R. Petrenyov, V. M. Mitsura, N. I. Yegorenkov

Gomel State Medical University

Atomic force microscopy (AFM) makes it possible to create not only the geometrical image of the surface of an object but also its physical and mechanical image composed from a number of AFM parameters. Changes of the physical and mechanical AFM image of the erythrocyte surface in patients with infectious respiratory diseases and hepatocirrhosis as well as in the process of erythrocyte ageing have been studied *in vitro*. The AFM images are based on data obtained during its scanning in the contact mode and include fractal dimension and statistical parameters for the cell surface distribution of lateral forces along the cell surface (sliding friction forces between the point of the AFM probe and the cell surface). The obtained data have shown the effectiveness of the application of the physical and mechanical image of erythrocyte surface in the early detection of their function changes and prognosis of possible circulatory disturbances.

Key words: atomic force microscopy, physical and mechanical properties of cell surface, blood cell pathology, erythrocytes.

Введение

Переход клетки в патологическое состояние сопровождается изменением многих ее свойств,

включая структурные и физико-механические. Атомно-силовая (нанозондовая) микроскопия (АСМ) позволяет изучать структурные и физико-механические свойства клетки в целом и участков ее поверхности, а точнее поверхностного слоя. Создав на основе АСМ-данных физико-механический образ клетки, в который входит совокупность параметров, характеризующих физико-механические свойства клеточной поверхности, дополнив его геометрическим ее образом, можно проводить диагностику состояния клетки, установление нормы и патологии клетки.

Физико-механический образ клетки может быть создан с использованием различных методов АСМ. Так, при сканировании участков поверхности отдельных клеток в контактном режиме получают карты латеральных (боковых) сил между острием АСМ-зонда и исследуемым образцом, на основе которых можно рассчитывать параметры сил трения скольжения на микроучастках его поверхности, в том числе с исключением вклада ее рельефа. При использовании полуконтактного режима сканирования (прерывистого контакта) получают карты разности фаз механических колебаний АСМ-зонда при его взаимодействии с поверхностью, дающие информацию об упругих свойствах микроучастков поверхности клетки. При контактном режиме сканирования шероховатой (неплоской) поверхности, включая поверхность клетки, для характеристики ее микроучастков может быть использована такая количественная характеристика, как фрактальная размерность. Вторым основным режимом АСМ-тестирования механических свойств клеточной поверхности является силовая спектроскопия. Она может проводиться в статическом и динамическом режимах. С помощью силовой спектроскопии оценивают локальные (относящиеся к микро- и нанообластям поверхности) модули упругости и силы неспецифической адгезии (АСМ-зонда и поверхности клетки). Таким образом, механический образ поверхности клетки может включать широкий набор параметров ее физико-механических свойств. Эти параметры по-разному характеризуют физико-механические свойства клеточной поверхности и не являются взаимозаменяемыми. В эксперименте часто достаточно использовать не весь набор этих параметров, а лишь часть их. Все эти параметры отражают способность материала клеточной поверхности отвечать на внешнее механическое воздействие, характеризуют ее механический отклик, поэтому их значения зависят как от состава и структуры материала, так и условий осуществления тестирующего механического воздействия. При этом основной вклад в механические свойства поверхности клетки, а точнее ее поверхностного слоя, вносит кортикальный цитоскелет как опорный элемент клетки [1, 2].

Для использования методов АСМ с целью диагностики патологии клеток необходимо, в первую очередь, стандартизировать условия проведения тестирования механических свойств клеточной поверхности. Стандартизировать необходимо способ подготовки клеток для АСМ-диагностики и условия проведения АСМ-эксперимента. К основным требованиям относится поддержание температуры и влажности воздуха в помещении. Если сканирование ведется в контактном режиме, то контролировать температуру и влажность воздуха необходимо в пространстве между острием АСМ-зонда и клеточной поверхности. Нагрузка на консоль с зондом, тип АСМ-зонда, скорость сканирования или индентирования (например, в силовой спектроскопии) также важны для интерпретации результатов анализа АСМ-данных и должны быть одинаковыми для всех исследуемых клеточных препаратов.

При АСМ тестируются, как правило, свойства отдельных клеток. При анализе популяции клеток вначале используют световую микроскопию с целью выявления видимых аномалий структур клеток, затем клетки, характерные для той или иной патологии, исследуют методами АСМ.

Цель работы

Установить различия физико-механических образов поверхности эритроцитов для пациентов с инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, циррозом печени и здоровых добровольцев, а также изменения этого образа при старении эритроцитов *in vitro*.

Материалы и методы

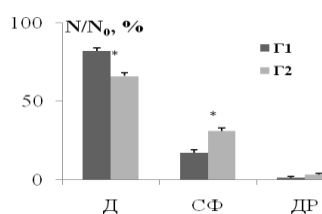
Исследования эритроцитов лиц с инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей проводили на 20 образцах, полученных из венозной крови пациентов Гомельской областной инфекционной клинической больницы (опытная группа — Г2). При этом 12 пациентов были с диагнозом «Бронхит», 6 — «Пневмония» и 2 — «Респираторно-синцитиальная (РС)-инфекция». Среди 20 обследованных было 14 женщин и 6 мужчин (средний возраст — $37,6 \pm 10,6$ года). Контрольная группа (Г1) была сформирована из образцов крови 7 студентов 6 курса Гомельского государственного медицинского университета без признаков респираторных заболеваний. В исследовании эритроцитов лиц с циррозом печени опытная группа (Ц) включала образцы, полученные из венозной крови 15 пациентов (средний возраст — 53 ± 4 года) Гомельской городской клинической больницы № 3. Контрольная выборка была сформирована из образцов, полученных из венозной крови 15 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без патологии печени (средний возраст — 57 ± 4 года). В исследовании старения эритроцитов

in vitro эритроцитарная масса, приготовленная из венозной крови донора на Гомельской областной станции переливания крови, хранилась в течение 7 недель в стерильных условиях при температуре +4 °С. Образцы клеток для АСМ-исследования готовили на 7, 21, 28, 36 и 48-й дни хранения эритроцитарной массы. Параллельно с АСМ-оценкой физико-механических свойств эритроцитов был проведен анализ их устойчивости к осмотическому гемолизу. Относительную концентрацию гемолизированных эритроцитов в гипотонических солевых растворах определяли как отношение оптической плотности ($\lambda = 680$ нм) исследуемой суспензией эритроцитов в гипотонических солевых растворах (20 минут инкубации) к оптической плотности суспензией эритроцитов в изотоническом (153 мМ) растворе NaCl. При этом для АСМ-исследований был использован стандартный метод подготовки эритроцитов венозной крови, включающий обработку крови 1 % глутаровым альдегидом в течение 1 часа, отмывку клеток буферно-солевыми средами и дистиллированной водой, нанесение на предметные стекла и высушивание клеток при комнатной температуре. АСМ-исследования клеток зондами CSC-38 (уровень В) (MicroMash, Эстония) в контактном режиме сканирования проводили на атомно-силовом микроскопе НТ-206 (Микротестмашины, Беларусь). С использованием программы SurfaceXplore (Микротестмашины, Беларусь) рассчитывали фрактальную размерность (D_f), среднюю силу трения ($F_{тр}$) и среднеквадратическое отклонение для сил трения ($\sigma_{тр}$) для участков поверхности клеток размером $1,5 \times 1,5$ мкм. Данные представлены в виде средних значений и верхних границ 95 % доверитель-

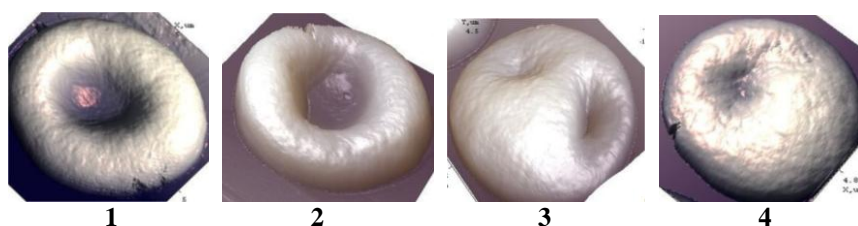
ных интервалов. Сравнение выборочных характеристик проведено с использованием t-критерия Стьюдента или критерия Фишера. На рисунках знак «*» соответствует $p < 0,05$ в сравнении с параметрами контрольной выборки.

Результаты и их обсуждение

Физико-механический образ поверхности эритроцитов при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей. По данным световой микроскопии в крови пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей выявлен пойкилоцитоз эритроцитов: в крови уменьшается процентное содержание дискоцитов-нормоцитов за счет увеличения процентного содержания, в основном, сфероцитов и «спущенных мячей» (рисунок 1, а). Трехмерные АСМ-изображения основных форм эритроцитов представлены на рисунке 1, б. При анализе физико-механических свойств поверхности эритроцитов пациентов с инфекционными заболеваниями обнаружены изменения параметров сил трения ($F_{тр}$, $\sigma_{тр}$) как для нормоцитов-дискоцитов, морфологически идентичных нормоцитам контрольной группы, так и эритроцитов, трансформированных в сфероциты (рисунок 1, в и г). Анализ физико-механического образа поверхности эритроцитов и их морфологии показал существование значительной неоднородности в популяции эритроцитов пациентов с инфекциями. Эритроциты без видимых признаков изменения формы (дискоциты-нормоциты) становятся менее жесткими ($F_{тр}$ увеличивается), а трансформируемые в сфероциты-дискоциты — более жесткими ($\sigma_{тр}$ уменьшается) в сравнении с нормоцитами-дискоцитами крови здоровых людей.



а



1

2

3

4

б

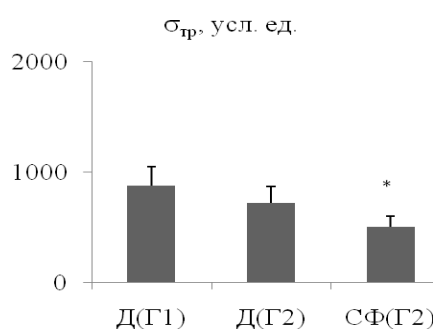
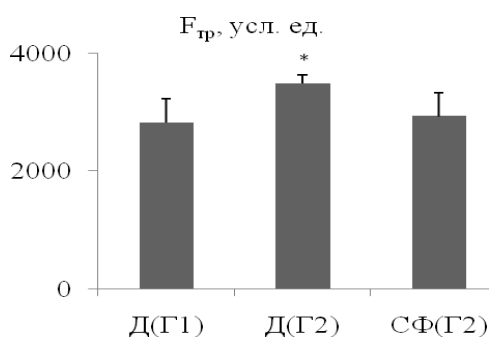


Рисунок 1 — Изменение морфологии и физико-механических свойств эритроцитов при инфекционном заболевании верхних дыхательных путей:

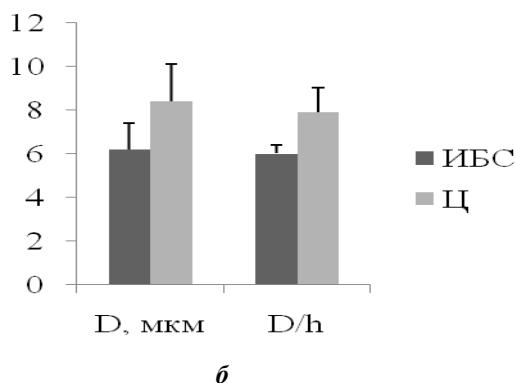
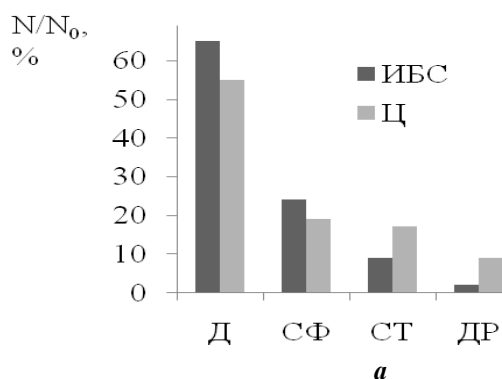
a — Процентное соотношение форм эритроцитов в крови контрольной группы (Г1) и пациентов с инфекциями (группа Г2); Д — дискоциты; СФ — сфероциты и «спущенные мячи»; ДР — другие формы эритроцитов, среди которых — эхиноциты, стоматоциты, дегенеративные формы; *б* — АСМ-изображения топографии дискоцитов группы Г1 (1) и группы Г2 (2), сфероцитов группы Г2: «спущенного мяча» (3) и сфероцита (4). Размеры области сканирования — 1,5 мкм × 1,5 мкм (256 пикселей × 256 пикселей); *в*, *г* — Параметры сил трения между острием АСМ-зонда и поверхностью эритроцитов: $F_{тр}$ (*в*) и $\sigma_{тр}$ (*г*). $n = 10$ (Г1), $n = 15-25$ (Г2)

Физико-механический образ поверхности эритроцитов при циррозе печени.

По данным общего анализа крови выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ($31,0 \pm 14,4$ мм/ч) для пациентов с циррозом печени в сравнении с СОЭ пациентов с ИБС ($1,0 \pm 0,6$ мм/ч, $p < 0,01$). В сравнении с пациентами с ИБС у пациентов с циррозом печени уменьшено относительное процентное содержание дискоцитов-нормоцитов и сфероцитов за счет увеличения процентного содержания стоматоцитов и других дегенеративных форм эритроцитов (рисунок 2, а). В результате АСМ-исследования в популяции эритроцитов лиц с циррозом печени обнаружены макроциты, стоматоциты и овалоциты, диаметр и отношение диаметра к высоте которых были больше соответствующих величин для эритроцитов больных ИБС. Как известно из литературных источников, для пациентов с циррозом печени в связи с изменениями в составе и структуре мембран эритроцитов характерен анизоцитоз с появлением «тонких» макроцитов [3]. Изменения, обнаруженные в пространственном распределении латеральных сил (рисунок 2, в) и значений среднеквадратического отклонения для сил трения (рисунок 2, г) участков поверхности аномальных форм эритроцитов в сравнении с дискоцитами-нормоцитами, свидетельствуют об увеличении жесткости и уменьшении деформируемости аномальных форм эритроцитов пациентов с циррозом печени.

Физико-механический образ эритроцитов при их старении in vitro.

Изменение механических свойств и морфологии клеток при хранении крови является одним из важных факторов развития посттрансфузионных осложнений. Эти изменения происходят в результате ряда химических процессов, вызванных нарушениями нормальных для форменных элементов крови условий функционирования (физиологических условий), обусловленными изъятием крови и изоляцией ее от организма и включающими истощение эритроцитов по АТФ, перекисное окисление липидов, потерю асимметрии липидного бислоя и потерю части фосфолипидов в результате везикуляции, реорганизацию мембранного скелета и др. Например, изменение механических свойств эритроцитов включает изменение их деформируемости (оценивается по изменению отношения площади поверхности к объему клетки при механическом воздействии или модуля упругости мембраны), вязкости цитоплазмы, осмотической резистентности клеток и способности их к агрегации [5]. Изменение морфологии эритроцитов включает трансформацию нормоцитов-дискоцитов (легко деформируемой формы эритроцитов) в эхиноциты с морфологическим индексом I (слабо деформируемую форму эритроцитов) или в сфероэхиноциты (форму эритроцитов, практически не способную к деформациям в кровотоке) [6–8].



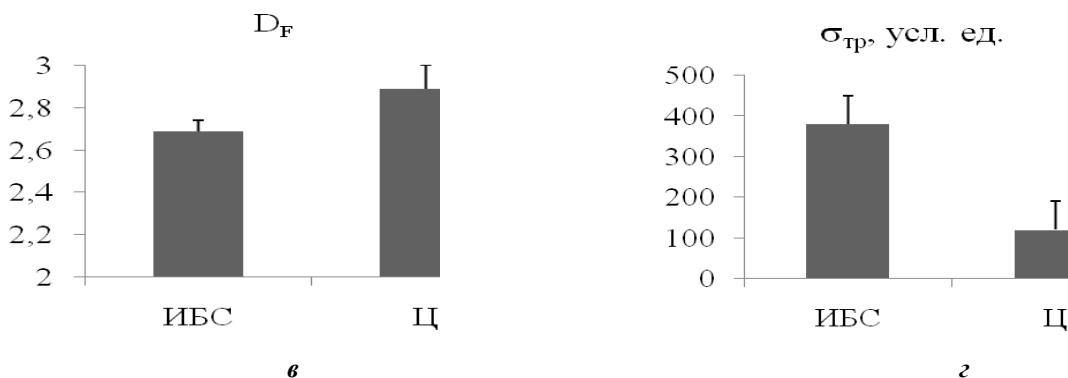


Рисунок 2 — Изменение морфологии и физико-механических свойств эритроцитов при циррозе печени:

а — Процентное соотношение форм эритроцитов в крови контрольной группы (ИБС) и группы пациентов с циррозом печени (Ц); Д — дискоциты; СФ — сфероциты; СТ — стоматоциты; ДР — другие формы эритроцитов. **б**) Диаметр (D) и отношение диаметра к высоте (D/h) клеток двух групп по АСМ-данным; **в, г** — Параметры сил трения между острием АСМ-зонда и поверхностью фиксированных 1 % глутаровым альдегидом эритроцитов: D_F (**в**) и σ_{тр} (**г**)

С помощью световой микроскопии выявлено уменьшение процентного содержания дискоцитов-нормоцитов и обратимо изменяемых форм (эхиноциты I) в популяции клеток с увеличением времени хранения эритроцитарной массы (рисунок 3, а, б). Существенные изменения параметров осмотической резистентности (Δπ_{50%} и k при аппроксимировании кривых осмотического гемолиза логистической функцией $N/N_0 = a / (1 + \exp(-k * (x - \Delta\pi_{50\%})))$) наблюдались во временном интервале, когда практически все обратимые формы эритроцитов трансформировались в необратимые (после 28 дней хранения) (рисунок 3, г, д). Значительные же изменения физико-механических свойств кле-

ток (увеличение F_{тр}) зафиксированы до этого момента (рисунок 3, в), а характер этих изменений подобен тому, который наблюдается для эритроцитов, подвергшихся действию окислительного агента (например, пероксинитрита). После 30 дней хранения практически все эритроциты необратимо трансформировались в аномальные формы с одновременным уменьшением характеризующих их сил трения (рисунок 3, в). Таким образом, при хранении эритроцитарной массы (старении клеток *in vitro* в течение 21 дня) имеет место изменение физико-механического образа поверхности клеток, сопровождающееся изменением морфологии клеток и их устойчивости к осмотическому стрессу.

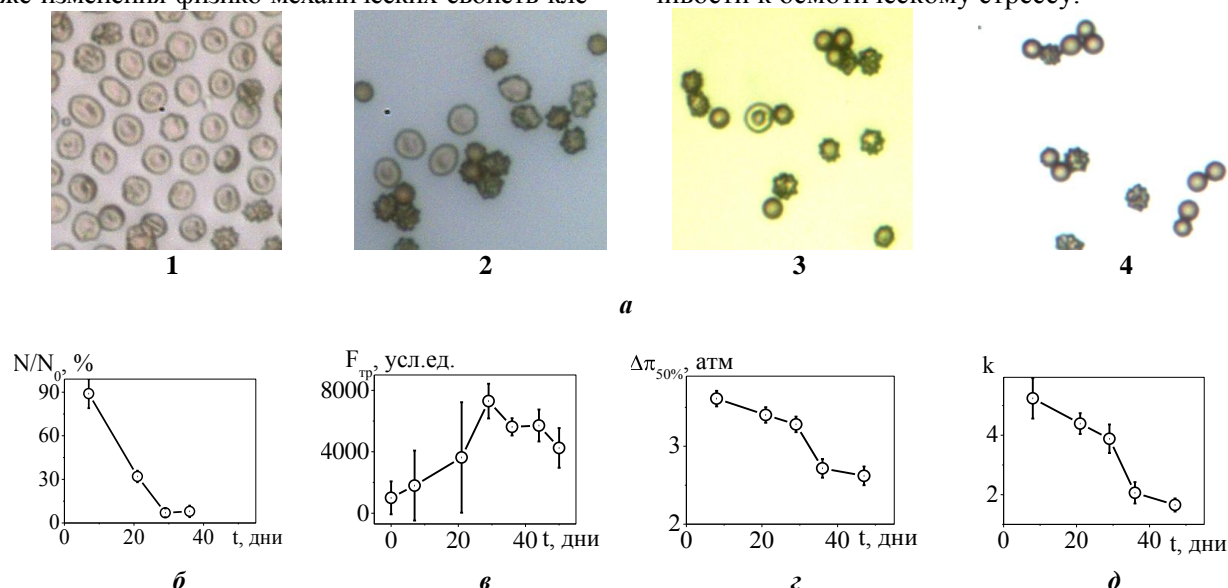


Рисунок 3 — Изменение морфологии и физико-механических свойств эритроцитов при старении эритроцитов *in vitro*:

а — Изображения эритроцитов, полученные с помощью световой микроскопии (×800) на 7 (1), 21 (2), 28 (3) и 36-е (4) сутки хранения суспензии *in vitro*;
б — Относительное количество (N/N₀) нормоцитов и обратимых форм эхиноцитов (эхиноциты I) в суспензии;

в — Значение силы трения ($F_{тр}$) между острием АСМ-зонда и поверхностью эритроцитов в зависимости от срока хранения суспензии;
г, д — Параметры осмотического гемолиза: $\Delta\pi_{50\%}$ (г) и k (д) для суспензии эритроцитов. Осмотические кривые аппроксимированы логистической функцией $N/N_0 = a / (1 + \exp(-k \cdot (x - \Delta\pi_{50\%}))$)

Заключение

На основе результатов АСМ-исследований изменений в структурно-механических свойствах поверхностного слоя эритроцитов предложено использовать формируемый на основе АСМ-данных физико-механический образ поверхности клеток для диагностики их патологии. Продемонстрирована возможность использования физико-механического образа поверхности эритроцитов для раннего выявления изменения их функций и прогноза возможных нарушений в системе кровообращения.

Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований РБ «Медицина и фармация».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1 Atomic force microscopy probing of cell elasticity // T. G. Kuznetsova [et al.] // *Micron*. — 2007. — Vol. 38, № 8. — P. 824–833.

2. Starodubtseva, M. N. Thermo-mechanical properties of the cell surface assessed by atomic force microscopy / M. N. Starodubtseva, N. I. Yegorenkov, I. A. Nikitina // *Micron*. — 2012. — Vol. 43, № 12. — P. 1232–1238.

3. Variations of erythrocyte morphology in different pathologies / V. Turchetti [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcircul.* — 1997. — Vol. 17. — P. 209–215.

4. Roback, J. D. Vascular effects of the red blood cell storage lesion / J. D. Roback // *Hematology*. — 2011. — Vol. 20. — P. 475–4791

5. Berdyeva, T. K. Human epithelial cells increase their rigidity with ageing *in vitro*: direct measurements / T. K. Berdyeva, C. D. Woodworth, I. Sokolov // *Phys. Med. Biol.* — 2005. — Vol. 50, № 1. — P. 81–92.

6. Bessis, M. Red cell shapes. An illustrated classification and its rationale / M. Bessis // *Nouv. Rev. Fr. Hemat.* — 1972. — Vol. 12, № 6. — P. 721–746.

7. Kor, D. J. Red blood cell storage lesion / D. J. Kor, C. M. Van Buskirk, O. Gajic // *Bosnian J. Basic Med. Sciences*. — 2009. — Vol. 9, Suppl. 1. — P. 21–27.

8. Chaudhary, R. Oxidative injury as contributory factor for red cells storage lesion during twenty eight days of storage / R. Chaudhary, R. Katharia // *Blood Transfus.* — 2012. — Vol. 10. — P. 59–62.

Поступила 05.05.2015

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги! С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом 21 пункт** (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.**

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.